



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 - Osimertinib

Vom 15. September 2016

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Osimertinib (Tagrisso®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	8
2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses	12
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	13
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	14
2.4 Therapiekosten	14
3. Bürokratiekosten	21
4. Verfahrensablauf	21

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 Osimertinib ist der 15. März 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 15. März 2016 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Juni 2016 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 Osimertinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Osimertinib nicht abgestellt.

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

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 Osimertinib (Tagrisso®) laut Fachinformation

TAGRISSE ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und einer positiven T790M-Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für Osimertinib zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit einer positiven T790M-Mutation des EGFR ist die zweckmäßige Vergleichstherapie für

1) Patienten nach Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor:

- a) eine zytotoxische Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes
(unter Beachtung des Zulassungsstatus in Verbindung mit der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in Off-Label-Indikationen gemäß Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie)

oder gegebenenfalls

Best-Supportive-Care für Patienten, die bereits eine zytotoxische Chemotherapie erhalten haben als Alternative für eine weitere zytotoxische Chemotherapie.

- b) für Patienten, für die eine zytotoxische Chemotherapie nicht infrage kommt:
Best-Supportive-Care

2) Nicht vorbehandelte Patienten mit einer *de novo* positiven T790M-Mutation:

Gefitinib oder Erlotinib oder Afatinib
(nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen)

oder

Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 oder 2:

- Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel oder Pemetrexed) unter Beachtung des Zulassungsstatus

oder

- Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum
(nur für Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)

Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:

- alternativ zur Platin-basierten Kombinationsbehandlung: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin

3) Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie und einer de novo positiven T790M-Mutation:

- Docetaxel oder Pemetrexed
(Pemetrexed: außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie)

oder

- Gefitinib oder Erlotinib
(nur für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen, die noch nicht mit Gefitinib oder Erlotinib vorbehandelt wurden)

Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib und Erlotinib nicht angezeigt ist:

- Best-Supportive-Care

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

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

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

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

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

zu 1. Neben Osimertinib sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Cisplatin, Docetaxel, Paclitaxel, Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Pemetrexed, Vindesin und Vinorelbin aus der Wirkstoffklasse der Zytostatika zugelassen, wobei im vorliegenden Anwendungsgebiet zusätzlich Carboplatin im Off-label-Use ordnungsfähig ist. Zudem sind im vorliegenden Anwendungsgebiet aus der Klasse der Tyrosinkinase-Inhibitoren Erlotinib, Gefitinib, Afatinib, Ceritinib, Crizotinib und Nintedanib sowie die VEGF-Antikörper Ramucirumab (in Kombination mit Docetaxel) und Bevacizumab sowie die PD-1-Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab zugelassen.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung wird nicht in Betracht gezogen.

zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet vor:

Ramucirumab (NSCLC): Beschluss vom 1. September 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.

Nivolumab (NSCLC): Beschluss vom 4. Februar 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.

Afatinib: Beschluss vom 5. November 2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.

Ceritinib: Beschluss vom 17. Dezember 2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.

Crizotinib: Beschluss vom 2. Mai 2013 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.

Nintedanib: Beschluss vom 18. Juni 2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.

Carboplatin: Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten - (Stand: 30. Juni 2014): Arzneimittel, die unter Beachtung der dazu gegebenen Hinweise in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) verordnungsfähig sind: Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCL) – Kombinationstherapie

- zu 4. Da EGFR-positive Tumore in der Regel einen negativen Status der anaplastischen Lymphomkinase (ALK) aufweisen, wurden Therapieoptionen zur Behandlung von ALK-positiven Tumoren für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht in Betracht gezogen. Zudem handelt es sich bei den Tumoren mit aktivierenden EGFR-Mutationen tumorhistologisch überwiegend um Adenokarzinome, weshalb davon ausgegangen wird, dass Therapieoptionen, die explizit bei plattenepithelialer Tumorhistologie angezeigt sind, im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht regelhaft angewandt werden.

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Patiententeilpopulation 1: Patienten nach Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor

Bei einem hohen Anteil der Patienten, die zunächst auf eine EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI)-Therapie angesprochen und im Verlauf der Therapie eine Resistenz entwickelt haben, wird eine T790M-Mutation in Tumorbiopsien festgestellt. Hiervon ausgehend wird eine T790M-Mutation als ein zugrunde liegender Mechanismus in Form der erworbenen Resistenz für eine im Verlauf der EGFR-TKI-Therapie auftretende Resistenz gegenüber EGFR-TKIs der ersten und zweiten Generation diskutiert.

Allgemein ist nach Beendigung der Erstlinientherapie die weitere Behandlung abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen, Tumorhistologie, Treiber-Mutationen und dem Therapiewunsch des Patienten. Hinsichtlich des Stands der medizinischen Erkenntnisse für die Therapiesituation nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI ist festzustellen, dass konkret für diese Behandlungssituation keine höherwertige Evidenz auf Basis klinischer Studien vorliegt. Nach entsprechenden Therapieempfehlungen in Leitlinien werden für diese Behandlungssituation grundsätzlich jene Behandlungsoptionen in Betracht gezogen, die auch bei Patienten ohne EGFR-Mutation-positive Tumoren angewandt werden. Die Patienten werden in der Regel mit einer Chemotherapie weiterbehandelt, sofern diese infrage kommt, vor allem unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes des Patienten. Als Chemotherapie kommen dabei grundsätzlich Platinbasierte Kombinationschemotherapien als auch Monochemotherapien in Betracht. Allerdings lässt sich nach den Leitlinien, auch vor dem Hintergrund eines potentiell fortgeschrittenen Krankheitsverlaufes bei einer zuvor abgeschlossenen EGFR-TKI-Therapie, keine Standard-Chemotherapie ableiten, die regelhaft zu präferieren wäre.

Auch ist bislang bei der Anwendung von mehreren Chemotherapien nach EGFR-TKI-Therapie die Frage nach der am besten geeigneten Sequenz offen.

Hierauf basierend wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie eine zytotoxische Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes bestimmt, unter Beachtung des Zulassungsstatus in Verbindung mit der Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in Off-Label-Indikationen gemäß Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie. Carboplatin ist nicht für die Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms zugelassen, kann jedoch in der gesetzlichen Krankenversicherung für Patienten mit einem erhöhten Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie (z.B. vorbestehende Neuropathie, relevante Hörschädigung, besondere Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) verordnet werden (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie).

Die Anwendung eines EGFR-TKI in der Vortherapie wird in Bezug auf die Zulassung von Pemetrexed sowie Gemcitabin nicht als eine zu berücksichtigende Therapielinie interpretiert.

Für Patienten, die nach EGFR-TKI-Therapie bereits eine Chemotherapie erhalten haben (Drittlinie) und für die eine weitere Chemotherapie prinzipiell infrage kommt, wird eine Best-Supportive-Care als eine alternative Behandlungsoption zu einer weiteren Chemotherapie erachtet.

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst zudem Patienten, für die eine zytotoxische Chemotherapie keine Behandlungsoption darstellt. Dies kann insbesondere aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes der Fall sein. Für diese Patientengruppe gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Die Behandlung erfolgt patientenindividuell zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität, ohne dass dabei die Überlebenszeitverlängerung als ein primäres Therapieziel verfolgt wird (Best-Supportive-Care).

Patiententeilpopulationen 2 und 3 mit einer *de novo* positiven T790M-Mutation

Aus der Literatur liegen Angaben dafür vor, dass eine T790M-Mutation bereits vor einer EGFR-TKI-Therapie vorliegen kann. Die Prävalenz für eine solche *de novo*-T790M-Mutation bei EGFR-TKI-naiven Patienten scheint jedoch sehr niedrig zu sein (ca. 1 % der Patienten)². Nach dem derzeitigen Kenntnisstand lässt sich nicht hinreichend beurteilen, welche Bedeutung einer *de novo*-T790M-Mutation hinsichtlich Prognose und Therapie zukommt, insbesondere was die Indikation für eine EGFR-TKI-Therapie angeht, sofern neben der *de novo*-T790M-Mutation auch andere EGFR-TKI-aktivierende Mutationen vorliegen, wofür entsprechende Berichte in der Literatur vorliegen. Auch unter Berücksichtigung von Aspekten wie einer genetischen Heterogenität des Tumors und Limitationen der molekularen Diagnostik kann ein EGFR-TKI bei Vorliegen von EGFR-TKI-aktivierenden Mutationen neben einer *de novo*-T790M-Mutation gegebenenfalls angezeigt sein. Aus diesen Erwägungen heraus wird für die Patiententeilpopulationen 2 und 3 neben der zytotoxischen Chemotherapie auch die Behandlungsoption einer EGFR-TKI-Therapie in die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen. Vor dem Hintergrund, dass unklar ist inwieweit EGFR-TKI-naive Patienten gegenwärtig routinemäßig auf eine T790M-Mutation getestet werden, lässt sich derzeit nicht abschließend beurteilen, welche Relevanz die Patiententeilpopulationen 2 und 3 in der Versorgungsrealität Patientengruppen genau haben.

² S. 128 des europäischen öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) von Osimertinib (Tagrisso[®]) des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) vom 17. 12.2015

2. Nicht vorbehandelte Patienten mit einer *de novo* positiven T790M-Mutation:

Bei nicht-vorbehandelten Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen zählt eine Behandlung mit einem EGFR-TKI Gefitinib, Erlotinib oder Afatinib nach den vorliegenden Leitlinien und der Evidenz aus systematischen Übersichtsarbeiten zum Therapiestandard. Für Afatinib wurde zudem eine Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V durchgeführt, in der ein erheblicher Zusatznutzen für die Gruppe der Patienten mit EGFR-Mutation Del19 festgestellt wurde (Beschluss vom 5. November 2015). Vor diesem Hintergrund und basierend auf den oben dargelegten Erwägungen zur T790M-Mutation, wird neben der zytotoxischen Chemotherapie auch die Behandlungsoption einer EGFR-TKI-Therapie in die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen.

Daneben kommt für Patienten mit NSCLC in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand grundsätzlich eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie in Betracht, die nach vorliegender Evidenz und dem Zulassungsstatus der betreffenden Arzneimittel eine Kombination aus Cisplatin mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed) umfasst. Eine Präferenz für eine bestimmte Kombination lässt sich dabei nicht ableiten. Bei der Entscheidung für eine bestimmte Kombination sind v.a. patientenindividuelle Faktoren ausschlaggebend. Carboplatin ist im Gegensatz zu Cisplatin nicht für die Behandlung des NSCLC zugelassen, kann jedoch in der gesetzlichen Krankenversicherung für Patienten mit einem erhöhten Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie (z.B. vorbestehende Neuropathie, relevante Hörschädigung, besondere Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz) verordnet werden (vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie).

Die Frage, inwieweit eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie auch bei Patienten mit ECOG-PS 2 in Betracht gezogen werden sollte, wird in den vorliegenden Leitlinien und der Evidenz nicht eindeutig beantwortet; teils wird die Platin-basierte Kombinationschemotherapie auch bei ECOG-PS 2 als Option empfohlen, teils werden diesbezüglich keine Aussagen getroffen. Die Ergebnisse einer aktuellen Metaanalyse, die explizit dieser Fragestellung nachgeht, sprechen für diese Therapieoption auch bei Patienten mit ECOG-PS 2³. Insbesondere für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand ist jedoch das Toxizitätsprofil einer Platin-basierten Kombinationschemotherapie gegenüber dem zu erwartenden Nutzen unter Berücksichtigung von patientenindividuellen Kriterien abzuwägen. Alternativ kommt für Patienten mit ECOG-PS 2 eine Monochemotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin in Betracht, die für diese Patientengruppe, neben der Platin-basierten Kombinationschemotherapie, als zweckmäßig angesehen wird.

3. Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie und einer *de novo* positiven T790M-Mutation:

Allgemein ist nach Beendigung der Erstlinientherapie die weitere Behandlung abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen, Tumorhistologie, Treiber-Mutationen und dem Therapiewunsch des Patienten. Für Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie, die aktivierende EGFR-Mutationen aufweisen und zuvor noch nicht mit einem EGFR-TKI behandelt worden sind, wird, bei limitierter Evidenz aus klinischen Studien für diese Therapiesituation, eine Behandlung mit den EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren Gefitinib oder Erlotinib in den Leitlinien einhellig empfohlen. Dabei geht aus den Leitlinienempfehlungen keine Präferenz für

³ Mörth C, Valachis A. Single-agent versus combination chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer and performance status 2: a literature-based meta-analysis of randomized studies. Lung Cancer 2014; 84 (3): 209-14

einen der beiden Tyrosinkinase-Inhibitoren hervor. Vor diesem Hintergrund und basierend auf den oben dargelegten Erwägungen zur T790M-Mutation, wird neben der zytotoxischen Chemotherapie auch die Behandlungsoption einer EGFR-TKI-Therapie in die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen.

Eine weitere Chemotherapie, nach einer Platin-basierten Chemotherapie in der Vortherapie, wird in der Regel als Monochemotherapie durchgeführt. Auf Basis der vorliegenden Evidenz und entsprechender Therapieempfehlungen in Leitlinien stehen mit Docetaxel und Pemetrexed zwei Monochemotherapien zur Verfügung, die, vorbehaltlich patientenindividueller Kriterien und der Tumorphistologie, als therapeutisch vergleichbar angesehen werden.

Eine Überlegen- oder Unterlegenheit im therapeutischen Nutzen der Tyrosinkinase-Inhibitoren gegenüber der Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed ist anhand der vorliegenden Evidenz nicht festzustellen, weshalb diese Therapieoptionen als gleichermaßen zweckmäßig für Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen erachtet werden.

Mit Nintedanib steht eine weitere, in dem vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassene, in der Versorgung noch recht neue Behandlungsoption zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist.

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst zudem Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib und Erlotinib nicht angezeigt ist. Dies kann insbesondere aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes der Fall sein. Für diese Patientengruppe gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Die Behandlung erfolgt patientenindividuell zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität, ohne dass dabei die Überlebenszeitverlängerung als ein primäres Therapieziel verfolgt wird (Best-Supportive-Care).

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

2.3.1 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Osimertinib wie folgt bewertet:

1.a) Patienten nach Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor:

Für Patienten nach Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

In Ermangelung dessen, dass derzeit noch keine Ergebnisse aus der aktuell laufenden direkt vergleichenden Phase-III-Studie AURA3 verfügbar sind, legt der pharmazeutische Unternehmer für die Teilpopulation 1a Studien niedrigerer Evidenzstufe und darauf basierenden Analysen in Form von zwei historischen Vergleichen gegen eine Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes zur Ableitung von Aussagen zum Zusatznutzen von Osimertinib vor. Ein historischer Vergleich basiert auf den zwei einarmigen Phase-II-Zulassungsstudien zu Osimertinib (AURAex und AURA2) und den Patienten mit einer T790M-Mutation aus dem Chemotherapie-Arm der Studie IMPRESS. Der andere historische Vergleich basiert auf den zwei einarmigen Studien zu Osimertinib (AURAex und AURA2) und Patienten aus den Chemotherapie-Armen mehrerer Studien. Gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie Best-Supportive-Care führt der pharmazeutische Unternehmer einen historischen Vergleich mit der Studie LUX-Lung 1 durch.

Der Osimertinib-Arm in allen historischen Vergleichen wird von den beiden derzeit noch laufenden Studien AURAex (D5160C00001) und AURA2 (D5160C00002) gebildet, wobei der vorliegenden Nutzenbewertung die jeweiligen Datenschnitte von Mai 2015 zugrunde gelegt sind. AURAex ist der Phase-II-Extensionsteil der offenen, einarmigen multizentrischen Phase-I-Zulassungsstudie AURA von Osimertinib und startete im Februar 2013. Von den in AURA eingeschlossenen erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem EGFR-mutationspositivem NSCLC, die während einer Behandlung mit einem EGFR-TKI eine Progression hatten, wurden insgesamt 201 Patienten mit einer zentral nachgewiesenen T790M-Mutation in die Studie AURAex eingeschlossen. Die Studie AURA2, die im April 2014 begann, ist ebenfalls eine offene, einarmige multizentrische Phase-II-Studie, in der 210 Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten EGFR-T790M-mutationspositivem NSCLC, eingeschlossen wurden, die nach einer Behandlung mit einem EGFR-TKI eine Progression erfahren haben. In beiden Studien AURAex und AURA2 wurden ausschließlich Patienten mit einem guten Allgemeinzustand eingeschlossen (WHO-Performance Status von 0 oder 1) und erfolgten Datenschnitte im Januar, Mai und November 2015. In beiden Studien gab es keine Einschränkungen hinsichtlich der Anzahl der vorherigen Therapielinien, sodass die Behandlung mit Osimertinib in Zweitlinie und späteren Therapielinien erfolgte, wobei die Patienten auch entsprechend der Therapielinien stratifiziert wurden. Die Behandlung erfolgte bis zu einer nicht tolerierbaren Toxizität oder Progression, konnte aber auch darüber hinaus fortgeführt werden, wenn der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes davon profitiert. Bei bestimmter Toxizität musste die Dosis angepasst oder die Behandlung ggf. abgesetzt werden. Die Nachbeobachtung in beiden Studien ist noch nicht abgeschlossen.

Historischer Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes mit T790M-Mutation-positiven Patienten aus dem Chemotherapie-Arm der Studie IMPRESS:

IMPRESS ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie, in der die Behandlung mit Gefitinib in Kombination mit einer Platin-haltigen Chemotherapie aus Pemetrexed und Cisplatin gegenüber einer alleinigen Chemotherapie aus Pemetrexed und Cisplatin (Chemotherapie-Arm) verglichen wurde. In die im März 2012 gestartete, noch laufende Studie wurden 265 erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten EGFR-mutationspositivem NSCLC, die während einer Erstlinientherapie mit einer Gefitinib-Monotherapie eine Progression erfahren haben, randomisiert, davon 132 Patienten in den Chemotherapie-Arm. Im Gegensatz zu den Studien AURAex und AURA2 erfolgte die Chemotherapie ausschließlich als Zweitlinientherapie nach EGFR-TKI-Vorbehandlung, da vorherige Chemo- bzw. systemische Therapien nicht erlaubt waren. Die Patienten wurden zwar unabhängig vom T790M-Mutationsstatus eingeschlossen, jedoch wurde die T790M-Mutation im Rahmen eines explorativen Studienziels untersucht, sodass 61 Patienten im Chemotherapie-Arm eine T790M-Mutation aufwiesen (46 %) und somit im Anwendungsgebiet von Osimertinib liegen. Auch wenn mit dem Anteil der Patienten mit einer positiven T790M-Mutation die richtige Teilpopulation im Chemotherapie-Arm untersucht wurde, sind daraus lediglich jene Daten für den historischen Vergleich relevant, für die diese eine Chemotherapie-Option (Pemetrexed und Cisplatin) die am besten geeignete Therapieoption darstellt – und dies auch nur für Patienten in der Zweitlinie. Die Patienten mussten für eine Therapie mit Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed geeignet sein, wobei sich jedoch in den Studienunterlagen keine Angaben dazu fanden, wann von einer Eignung für Cisplatin und Pemetrexed ausgegangen wurde. Der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Datenschnitt von Mai 2015 zugrunde gelegt.

Um den Unterschieden zwischen den eingeschlossenen Studienpopulationen aus den verschiedenen Studien zu begegnen, adjustierte der pharmazeutische Unternehmer Störgrößen durch *post hoc* selektierte, in den Studien beobachtete Patientencharakteristika mittels „Propensity Score Matching“. Dadurch konnten jedoch relevante Anteile der Patientenzahlen beim Vergleich der Zweitlinie im Osimertinib-Arm (ca. 28 %) und im Vergleichsarm der IMPRESS-Studie (ca. 15 %) nicht berücksichtigt werden. Da ferner unklar

ist, ob diese Selektion die Ergebnissicherheit erhöht oder nicht verringert, wird durch diese Adjustierung der beobachteten Patientencharakteristika nicht die Ergebnissicherheit einer randomisierten klinischen Studie (RCT) oder eines adjustierten indirekten Vergleichs auf Basis von RCT erreicht. Da Aussagen zum Zusatznutzen auf Basis historischer Vergleiche allenfalls beim Vorliegen sehr großer Effekte hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte möglich sind, müsste der aus den vorhandenen Daten geschätzte Effekt so groß sein, dass ausgeschlossen werden kann, dass er allein auf einer systematischen Verzerrung durch den historischen Vergleich beruht. Solch ein Effekt wird für die im Dossier dargestellten Daten aus dem Datenschnitt von Mai 2014 für keinen patientenrelevanten Endpunkt erreicht:

Einzig in den Time-to-Event-Analysen der schweren UE mit Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3 (sowohl gesamt als auch bei einzelnen spezifischen UE) zeigen sich statistisch signifikante Ergebnisse (z. B. Gesamtrate schwere UE für den Vergleich Zweitlinie der Studien AURA vs. IMPRESS: HR 0,26 [0,13; 0,53]; $p < 0,001$), wobei jedoch auch dieser Unterschied allein auf einer systematischen Verzerrung beruhen kann. Die Studienberichte und Studienprotokolle der AURA-Studien unterschieden sich hinsichtlich der Erfassungsmethodik unerwünschter Ereignisse. Dabei wurden jedoch nicht alle auf Untersuchungen beruhenden unerwünschten Ereignisse als solche gezählt, auch wenn diese CTCAE-Kriterien des Schweregrades 3 und höher erfüllten. Im Besonderen sind in den AURA-Studienberichten Laborwertveränderungen in der Zahl neutrophiler Granulozyten erfasst worden, die mit einem CTCAE-Schweregrad von 3 und höher aufgetreten sind, wobei sich jedoch die Gesamtheit der mit der Neutrophilen-Zahl assoziierten CTCAE-Grad-3-Ereignisse nicht in der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse niederschlägt. Im Gegensatz dazu wurden in der IMPRESS-Studie alle unerwünschten Ereignisse mit CTCAE-Grad 3 und höher in die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse eingestuft. Im Vergleich der Studien IMPRESS und AURA entsteht durch die Unterschiede in der Erfassungsmethodik unerwünschter Ereignisse ein zusätzlicher systematischer Fehler, durch den die Ergebnisse zugunsten von Osimertinib verzerrt werden.

Insgesamt ist die Ergebnissicherheit der Daten aus dem historischen Vergleich mit T790M-Mutation-positiven Patienten aus dem Chemotherapie-Arm der Studie IMPRESS nach der Adjustierung so schwach, dass diese Daten für die Teilpopulation der Patienten mit einer positiven T790M-Mutation des EGFR nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib geeignet sind und für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen werden können.

Historischer Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Chemotherapie nach Maßgabe des Arztes mit Patienten aus Chemotherapie-Armen mehrerer Studien:

Für einen weiteren historischen Vergleich gegen die Chemotherapie nach Maßgabe zieht der pharmazeutische Unternehmer Chemotherapie-Arme aus mehreren Studien heran: aus der RCT IMPRESS mit der Gesamtpopulation, d.h. ohne Berücksichtigung des T790M-Mutationsstatus, der RCT Halmos *et al.* 2015 und sieben retrospektiven Studien.

In keiner der Studien wurde der T790M-Mutationsstatus berücksichtigt. Damit liegen die vom pharmazeutischen Unternehmer eingeschlossenen Studien nicht innerhalb des Anwendungsgebietes von Osimertinib. Es wurden keine Nachweise vorgelegt, dass die in den Studien gewonnenen Ergebnisse auf Basis der gemischten Population mit und ohne T790M-Mutation auf die Zielpopulation mit T790M-Mutation übertragbar sind. Zudem entspricht in den meisten der vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Studien die Chemotherapie nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da diese für einen Großteil der Patienten jeweils nicht zulassungskonform war oder keine ausreichenden Angaben verfügbar waren, um klare Aussagen zur zulassungskonformen Anwendung treffen zu können. Schließlich lagen nur für einen Teil der Studien verwertbare Daten zu patientenrelevanten Endpunkten vor, mit Ausnahme der IMPRESS-Studie dabei nur zum Gesamtüberleben. Ungeachtet der fehlenden Eignung der Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib in der Teilpopulation der Patienten mit einer positiven T790M-Mutation des EGFR nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI sind die Ergebnisse zum Gesamtüberle-

ben in den Hauptanalysen nicht statistisch signifikant. Der pharmazeutische Unternehmer führt zusätzlich Sensitivitätsanalysen unter Verwendung verschiedener Modelle durch, die jedoch in keinem Fall Ergebnisse in einer Größenordnung aufzeigen, die sich nicht allein durch systematische Verzerrung erklären ließen.

Daher sind die Daten aus dem historischen Vergleich mit T790M-Mutation-positiven Patienten aus mehreren Chemotherapie-Armen für die Teilpopulation der Patienten mit einer positiven T790M-Mutation des EGFR nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib geeignet sind und können für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.

Historischer Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care mit der Studie LUX-Lung 1:

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care (BSC) zieht der pharmazeutische Unternehmer den Kontrollarm (Placebo + BSC) der Studie LUX-Lung 1 heran. LUX-Lung 1 war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase IIb/III-Studie, die von April 2008 bis Oktober 2013 lief und in die 585 erwachsene Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC, die bereits eine oder zwei Chemotherapien erhalten haben und nach einer mind. 12-wöchigen EGFR TKI-Behandlung eine Krankheitsprogression erfahren haben, eingeschlossen und mit Afatinib oder Placebo, jeweils zusätzlich zu BSC, behandelt wurden. Die Studie wurde jedoch nicht innerhalb des Anwendungsgebiets von Osimertinib durchgeführt, da nur für 25 % der Patienten aus der Placebo-Gruppe (48 von 195 Patienten) Angaben zum EGFR-Mutationsstatus vorliegen, wobei nur bei 34 dieser 48 Patienten (71 %) eine aktivierende EGFR-Mutation nachweisbar war und von den 34 Patienten wiederum nur 4 dieser Patienten (11 %) eine T790M-Mutation aufwiesen. Insgesamt ist daher mit 4 von 195 Patienten aus der Placebo-Gruppe (2 %) nur ein sehr geringer Anteil der Patienten für die vorliegende Nutzenbewertung relevant, wobei für diese aus der Studie LUX-Lung 1 keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vorliegen.

Daher sind die Daten aus dem historischen Vergleich mit T790M-Mutation-positiven Patienten aus dem Placebo-Arm der Studie LUX-Lung 1 für die Teilpopulation der Patienten mit einer positiven T790M-Mutation des EGFR nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI irrelevant und werden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

1.b) Patienten nach Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor, für die eine zytotoxische Chemotherapie nicht infrage kommt:

Für Patienten nach Vorbehandlung mit einem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor, für die eine zytotoxische Chemotherapie nicht infrage kommt, ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Für Patienten mit T790M-Mutation nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI, für die eine zytotoxische Chemotherapie nicht infrage kommt, wurden keine Daten vorgelegt.

2. Nicht vorbehandelte Patienten mit einer *de novo* positiven T790M-Mutation:

Für nicht vorbehandelte Patienten mit einer *de novo* positiven T790M-Mutation ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt die Daten von vier Patienten mit einer *de novo*-T790M-Mutation aus der Dosisexpansionsphase der Phase-I-Studie AURA, ohne jedoch einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchzuführen,

wobei auch nur zwei dieser vier Patienten nicht vorbehandelt sind und somit dem vorliegenden Teilanwendungsgebiet entsprechen. Insgesamt liegen damit keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung von Osimertinib bei nicht vorbehandelten Patienten mit *de novo*-T790M-Mutation vor.

3. Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie und einer *de novo* positiven T790M-Mutation:

Für Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie und einer *de novo* positiven T790M-Mutation ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt die Daten von vier Patienten mit einer *de novo*-T790M-Mutation aus der Dosisexpansionsphase der Phase-I-Studie AURA, ohne jedoch einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchzuführen, wobei nur zwei dieser vier Patienten mit einer Platin-basierten Chemotherapie vorbehandelt sind und somit dem vorliegenden Teilanwendungsgebiet entsprechen. Insgesamt liegen damit keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung von Osimertinib bei Patienten nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Chemotherapie und einer *de novo* positiven T790M-Mutation vor.

2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Osimertinib findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 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 Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt:

Für einen Nachweis des Zusatznutzens von Osimertinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind die durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise nicht geeignet. Es fehlen ausreichend aussagekräftige Daten zur Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich des Gesamtüberlebens, der patientenrelevanten Symptomatik (Morbidity), der Lebensqualität und der Nebenwirkungen, insbesondere direkte Vergleichsstudien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Eine direkte Vergleichsstudie von Osimertinib gegenüber einer Platin-basierten Chemotherapie läuft derzeit im vorliegenden Anwendungsgebiet (Studie AURA3). Diese Phase III-Studie ist somit potentiell relevant für Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib für Teilpopulation 1a. Vor dem Hintergrund, dass das Arzneimittel Tagrisso[®] mit dem Wirkstoff Osimertinib unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen wurde, fordert die europäische Zulassungsbehörde EMA bezüglich der vom pharmazeutischen Unternehmer zu erbringenden Nachweise unter anderem, dass die Ergebnisse der derzeit noch laufenden Phase III-Studie AURA3 vorzulegen sind. Die Übermittlung der Ergebnisse an die EMA wird bis zum 30. Juni 2017 erwartet⁴.

Der pharmazeutische Unternehmer gibt im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zu der vorliegenden Nutzenbewertung an, dass ein Datenschnitt mit Daten zum Gesamtüberleben der Studie AURA3 gemäß statistischem Analyseplan im September 2016 erfolgt und dem G-BA sechs Monate später zur Verfügung gestellt werden könne. Aufgrund der hohen Rate von Cross-Over in den Osimertinib-Arm wird erwartet, dass dieser Datenschnitt für den Endpunkt Gesamtüberleben am wenigsten verzerrt ist.

⁴ Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR) von Osimertinib (Tagrisso[®]) des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) vom 17.12.2015

Vor diesem Hintergrund, dass klinische Daten zum Gesamtüberleben erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels gemäß § 35a SGB V relevant sein können, ist es gerechtfertigt den Beschluss zeitlich zu befristen bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse vorliegen, die eine Bewertung des Zusatznutzens von Osimertinib für Teilpopulation 1a ermöglichen. Die Befristung ermöglicht eine zeitnahe Einbeziehung der erwarteten Zwischenergebnisse aus der Studie AURA3 in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V.

Hierfür wird eine Befristung des Beschlusses bis zum 30. Juni 2017 als angemessen erachtet.

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf wird erwartet, dass aus Studie AURA3 aussagekräftige Zwischenergebnisse für patientenrelevante Endpunkte für das Dossier herangezogen werden können. Diesbezüglich soll im Dossier ein Bericht über die Zwischenergebnisse vorgelegt werden, der auf den Vorgaben des Studienprotokolls basiert, insbesondere in Bezug auf die im Studienprotokoll festgelegte Auswertungsmethodik, und der die zum jeweiligen Datenschnitt verfügbaren Daten zu allen Endpunkten vollständig abbildet.

Eine Fristverlängerung kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend ist.

Gemäß § 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel, § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung von Osimertinib erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis eines Zusatznutzens von Osimertinib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Nr. 5 VerfO). Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung von Osimertinib aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

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

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

Für die Patiententeilpopulationen 1 und 3 werden dem Beschluss die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG zugrunde gelegt (Dossierbewertung A16-14).

Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier dargelegte Anzahl der Teilpopulationen 1 und 3 innerhalb der GKV-Zielpopulation ist mit Unsicherheiten behaftet. Da diese auf einer Prävalenzschätzung basiert und Patienten im Laufe eines Jahres versterben und somit in dieser Prävalenzschätzung nicht mehr berücksichtigt werden, stellt sie eine Untergrenze dar. Das IQWiG hat in der Dossierbewertung eine Addition der Prävalenzdaten (2015) und Inzidenzangaben (2016) vorgenommen, welches dann die jeweilige Obergrenze darstellt. Darüber hinaus liegen keine Angaben vor, für welche Anzahl der Patienten innerhalb der Teilpopulation 1 eine Chemotherapie infrage kommt und für welche Anzahl der Patienten innerhalb der Teilpopulation 3 eine Therapie mit Docetaxel, Pemetrexed, Gefitinib oder Erlotinib infrage kommt.

Für die Patiententeilpopulation 2 werden dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier dargelegte Anzahl der Teilpopulation 2 innerhalb der GKV-Zielpopulation basiert auf den erwarteten Fallzahlen zur Inzidenz.

Der im Dossier angeführte Anteil der Patienten mit einer *de novo* positiven T790M-Mutation des EGFR entstammt der Übersichtsarbeit von Yu et al. (2014) und ist mit Unsicherheiten behaftet, da die meisten der dort betrachteten Studien aus dem asiatischen Raum stammen und unklar ist, inwieweit sich diese Ergebnisse auf Deutschland übertragen lassen. Zudem

ist die Spannweite des Anteils *de novo* positiver EGFR-T790M-Mutationen je nach verwendeter Analysemethodik sehr breit und die daraus resultierende Eingrenzung des Autors auf 1 bis 2 % nicht in Gänze nachvollziehbar. Weiterhin bestehen innerhalb der Teilpopulation 2 dahingehend Unsicherheiten, dass keine Angaben zum ECOG-PS und zum Anteil der Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen vorliegen.

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 TAGRISSO® (Wirkstoff: Osimertinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25. Juli 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004124/WC500202022.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Osimertinib sollte nur durch in der Therapie von Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie oder Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologievereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Wird die Anwendung von TAGRISSO zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC in Betracht gezogen, muss zunächst der EGFR-T790M-Mutationsstatus bestimmt werden. Der EGFR-T790M-Mutationsstatus muss mittels eines validierten Testverfahrens bestimmt werden. Dafür muss ein validierter Test durchgeführt werden, entweder unter Verwendung von Tumor-DNA aus einer Gewebeprobe stammend oder von zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA), die aus einer Plasmaprobe gewonnen wurde. Nur robuste, zuverlässige und sensitive Tests mit erwiesener Eignung für die Bestimmung des T790M-Mutationsstatus von Tumor-DNA (aus einer Gewebe- oder Plasmaprobe) dürfen verwendet werden. Die positive Bestimmung des T790M-Mutationsstatus mittels eines Gewebe-basierten oder Plasmabasierten Tests zeigt die Eignung für eine Behandlung mit TAGRISSO an. Wenn ein Plasma-basierter ctDNA-Test verwendet wird und das Ergebnis negativ ist, empfiehlt es sich jedoch, nach Möglichkeit die Testung mit einem Gewebe-basierten Test anzuschließen, da die Anwendung eines Plasmabasierten Tests möglicherweise falsch-negative Ergebnisse ergibt.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2016). Die Grundlage für die Kostenangabe bildet die in der Fachinformation für Tagrisso® (Stand: März 2016) empfohlene Dosierung für die Behandlung mit Osimertinib. Für Wirkstoffe, die in Abhängigkeit von Körperoberfläche oder Körpergewicht dosiert werden, wird zur Kostenberechnung ein Standardpatient (gemäß Mikrozensus 2013) mit einem Körpergewicht von 76,3 kg und einer Körpergröße von 1,72 m zugrunde gelegt. Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,89 m² (nach Du Bois 1916).

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr ⁵	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Osimertinib	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie⁶:				
Afatinib	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Gefitinib	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Erlotinib	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Gemcitabin	3 x pro 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	3	39
Vinorelbin	1 x pro 7-Tage-Zyklus	52 Zyklen	1	52
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
<i>Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum⁷:</i>				
Cisplatin	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
Carboplatin ⁸	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
+ Vinorelbin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	2	34
+ Gemcitabin	2 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	2	34
+ Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17

⁵ Rechnerisch auf ein Jahr standardisiert.

⁶ Beinhaltet auch die beispielhafte Darstellung einiger üblicher Therapieschemata für Teilpopulation 1a (Patienten mit T790M-Mutation nach Vorbehandlung mit einem EGFR-TKI, für die eine zytotoxische Chemotherapie infrage kommt)

⁷ Zusammengefasste Darstellung, da sich hinsichtlich der Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin keine Unterschiede für den Kombinationspartner ergeben.

⁸ Für Carboplatin wird eine Zyklusdauer von 3 Wochen zugrunde gelegt.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr ⁵	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
+ Paclitaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
+ Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
Best Supportive Care	kontinuierlich, patientenindividuell unterschiedlich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag ⁹	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Osimertinib	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	365	365 Tabletten mit 80 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie⁶:					
Afatinib	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	365	365 Tabletten mit 40 mg
Gefitinib	250 mg	250 mg	1 x 250 mg	365	365 Tabletten mit 250 mg
Erlotinib	150 mg	150 mg	1 x 150 mg	365	365 Tabletten mit 150 mg
Gemcitabin	1 000 mg/m ²	1 890 mg	2 x 1 000 mg	39	78 Durchstechflaschen mit 1 000 mg
Vinorelbin	25 - 30 mg/m ²	47,3 bis 56,7 mg	1 x 50 mg bis 1 x 50 mg 1 x 10 mg	52	52 Durchstechflaschen mit 50 mg bis 52 Durchstechflaschen mit 50 mg 52 Durchstechflaschen mit 10 mg
Docetaxel	75 mg/m ²	141,8 mg	1 x 160 mg	17	17 Durchstechflaschen mit 160 mg

⁹ Dosis-Berechnung mit einer Körperoberfläche (KOF) von 1,89 m².

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag ⁹	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Pemetrexed	500 mg/m ²	945 mg	2 x 500 mg	17	34 Durchstechflaschen mit 500 mg
<i>Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum⁷:</i>					
Cisplatin	75 - 100 mg/m ²	141,8 bis 189 mg	1 x 100 mg 1 x 50 mg bis 2 x 100 mg	17	17 Durchstechflaschen mit 100 mg 17 Durchstechflaschen mit 50 mg bis 34 Durchstechflaschen mit 100 mg
Carboplatin ¹⁰	500 mg/m ²	945 mg	1 x 600 mg 1 x 450 mg	17	17 Durchstechflaschen mit 600 mg 17 Durchstechflaschen mit 450 mg
+ Vinorelbin	25 - 30 mg/m ²	47,3 bis 56,7 mg	1 x 50 mg bis 1 x 50 mg 1 x 10 mg	34	34 Durchstechflaschen mit 50 mg bis 34 Durchstechflaschen mit 50 mg 34 Durchstechflaschen mit 10 mg
+ Gemcitabin	1 250 mg/m ²	2 362,5 mg	2 x 1 000 mg 2 x 200 mg	34	68 Durchstechflaschen mit 1 000 mg 68 Durchstechflaschen mit 200 mg
+ Docetaxel	75 mg/m ²	141,8 mg	1 x 160 mg	17	17 Durchstechflaschen mit 160 mg
+ Paclitaxel	175 mg/m ²	330,8 mg	1 x 300 mg 2 x 30 mg	17	17 Durchstechflaschen mit 300 mg 34 Durchstechflaschen mit 30 mg
+ Pemetrexed	500 mg/m ²	945 mg	2 x 500 mg	17	34 Durchstechflaschen mit 500 mg

¹⁰ Für die Anwendung von Carboplatin in der Off-Label-Indikation „Kombinationstherapie bei fortgeschrittenem NSCLC“ wird in Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie als Dosierung angegeben: bis 500 mg/m² bzw. AUC 6.0 (Area Under the Curve).

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Osimertinib	8514,65 € 80 mg, 30 Tabletten	8029,88 € [1,77 € ¹¹ ; 483,00 € ¹²]
Afatinib	2 847,86 € 40 mg, 28 Tabletten	2 686,72 € [1,77 € ¹¹ ; 159,37 € ¹²]
Carboplatin	333,81 € 600 mg, 1 Durchstechflasche 252,90 € 450 mg, 1 Durchstechflasche	316,72 € [1,77 € ¹¹ ; 15,32 € ¹²] 239,65 € [1,77 € ¹¹ ; 11,48 € ¹²]
Cisplatin	76,26 € 100 mg, 1 Durchstechflasche 47,37 € 50 mg, 1 Durchstechflasche	71,39 € [1,77 € ¹¹ ; 3,10 € ¹²] 43,87 € [1,77 € ¹¹ ; 1,73 € ¹²]
Docetaxel	1 396,73 € 160 mg, 1 Durchstechflasche	1 329,20 € [1,77 € ¹¹ ; 65,76 € ¹²]
Erlotinib	2 887,67 € 150 mg, 30 Tabletten	2 663,74 € [1,77 € ¹¹ ; 222,16 € ¹²]
Gefitinib	3 458,64 € 250 mg, 30 Tabletten	3 262,62 € [1,77 € ¹¹ ; 194,25 € ¹²]
Gemcitabin	74,21 € 1000 mg, 1 Durchstechflasche 28,68 € 200 mg, 1 Durchstechflasche	69,44 € [1,77 € ¹¹ ; 3,00 € ¹²] 26,07 € [1,77 € ¹¹ ; 0,84 € ¹²]
Paclitaxel	1 181,43 € 300 mg, 1 Durchstechflasche 127,27 € 30 mg, 1 Durchstechflasche	1 124,11 € [1,77 € ¹¹ ; 55,55 € ¹²] 119,98 € [1,77 € ¹¹ ; 5,52 € ¹²]
Pemetrexed	2 533,24 € 500 mg, 1 Durchstechflasche	2 077,31 € [1,77 € ¹¹ ; 454,16 € ¹²]

¹¹ Rabatt nach § 130 SGB V.

¹² Rabatt nach § 130a SGB V.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Vinorelbin	152,31 € 50 mg, 1 Durchstechflasche	143,83 € [1,77 € ¹¹ ; 6,71 € ¹²]
	39,25 € 10 mg, 1 Durchstechflasche	36,14 € [1,77 € ¹¹ ; 1,34 € ¹²]
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich	

Stand Lauer-Taxe: 15. August 2016

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung, hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

Ärztliche Behandlungskosten sowie für Routineuntersuchungen anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht abgebildet.

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten ¹³	Kosten pro Leistung ¹⁴	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Cisplatin	<u>Forcierte Diurese:</u> ¹⁵ Mannitol 10 % Inf.-Lsg., 375 ml/Tag	10 x 500 ml: 91,10 €	9,11 €	17	154,87 €
	<u>Hydrierung:</u> Natriumchlorid 0,9 % Inf.-Lsg., 3 - 4,4 l/Tag	10 x 1 000 ml: 32,58 € 20 x 500 ml: 43,91 €	9,77 € bis 15,23 €	17	166,16 € bis 258,87 €

¹³ Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (§ 130 SGB V und § 130a SGB V); Stand Lauer-Taxe: 15. August 2016

¹⁴ Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für Verbrauch pro Behandlungstag.

¹⁵ Angaben aus Fachinformation CISPLATIN ACCORD (Stand: 04/2015)

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten ¹³	Kosten pro Leistung ¹⁴	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Paclitaxel	<u>Prämedikation:</u> ¹⁶ Dexamethason 2 x 20 mg/Tag, oral	100 x 4 mg: 72,04 €	7,20 €	17	122,47 €
	Diphenhydramin 50 mg/Tag, i.v.	100 x 20 mg: 61,95 €	1,86 €	17	31,59 €
	Ranitidin 50 mg/Tag, i.v.	5 x 50 mg: 13,06 €	2,61 €	17	44,40 €
Pemetrexed	<u>Prämedikation:</u> ¹⁷ Dexamethason 2 x 4 mg/Tag, oral	100 x 4 mg: 72,04 €	1,44 €	51	73,48 €
	Folsäure ¹⁸ 350 - 1 000 µg/Tag, oral	100 x 400 µg: 12,13 €	0,12 bis 0,24 €	365	44,27 bis 88,55 €
	Vitamin B12 1 000 µg/Tag, i.m.	10 x 1000 µg: ¹⁹ 6,71 €	0,67 €	6	4,03 €

Der Wirkstoff Vitamin B12 unterliegt den Regelungen zur Verordnungsfähigkeit von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln (so genannte OTC-Arzneimittel) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung. Diese Arzneimittel unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung sondern gemäß § 129 Absatz 5a SGB V gilt bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 SGB V ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, c) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugänglicher Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) fallen Zuschläge für die Herstellung

¹⁶ Angaben aus Fachinformation Paclitaxel HAEMATO (Stand: 03/2013)

¹⁷ Angaben aus Fachinformation ALIMTA (Stand: 02/2016)

¹⁸ Die Kostenberechnung für Folsäure erfolgt aufgrund der Einzeldosis von 400 µg der für die Kostenberechnung zur Verfügung stehenden, nicht teilbaren Tabletten bezogen auf eine Dosisspanne von 400 - 800 µg pro Tag, auch wenn in der Fachinformation eine Dosisspanne von 350 - 1000 µg angegeben ist.

¹⁹ Festbetrag Cyanocobalamin, 10 x 1000 µg, Injektionslsg.: 7,40 € (Stand: 15.08.2016)

bei Zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung an. Diese Beträge können in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

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 21. Dezember 2015, eingegangen am 22. Dezember 2015, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. Februar 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 10. Februar 2016 statt.

Am 15. März 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Osimertinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. März 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 Osimertinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 10. Juni 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Juni 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Juli 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 26. Juli 2016 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. September 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. September 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. Februar 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	19. Juli 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	26. Juli 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	2. August 2016 16. August 2016 30. August 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. September 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. September 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. September 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken