

# 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 - Necitumumab**

Vom 15. September 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 Necitumumab (Portrazza®) 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 .....	8
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	9
2.4 Therapiekosten .....	9
<b>3. Bürokratiekosten</b> .....	<b>16</b>
<b>4. Verfahrensablauf</b> .....	<b>16</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 Necitumumab ist der 1. April 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 30. 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 1. Juli 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 Necitumumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung, der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen und 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 im 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 Necitumumab 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 Necitumumab (Portrazza®) gemäß Fachinformation

Portrazza ist in Kombination mit Gemcitabin- und Cisplatin-Chemotherapie indiziert zur Therapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) exprimierenden, plattenepithelialen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben.

### 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Necitumumab in der Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur Therapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) exprimierenden, plattenepithelialen, nichtkleinzelligen Lungenkarzinom, wenn diese bislang keine Chemotherapie für dieses Stadium der Erkrankung erhalten haben, ist:

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

Eine zytostatische Monotherapie wird als zweckmäßige Vergleichstherapie angesichts des Anwendungsgebiets von Necitumumab als nicht sachgerecht erachtet.

### 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.

---

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

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 Necitumumab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

Carboplatin, Cisplatin, Crizotinib, Docetaxel, Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, Vindesin, Vinorelbin, Afatinib, Erlotinib, Gefitinib

- 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:

- Beschluss vom 5. November 2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a – Afatinib
- Beschluss vom 23. November 2015 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a – Crizotinib

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden, ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ. Es wird davon ausgegangen, dass die Patienten hinsichtlich ihres Allgemeinzustandes grundsätzlich für eine Chemotherapie infrage kommen. Auf Basis der vorliegenden Evidenz und entsprechender Therapieempfehlungen in Leitlinien wurde Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin oder Gemcitabin oder Docetaxel oder Paclitaxel) unter Beachtung des Zulassungsstatus als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. 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). Da Necitumumab laut zugelassenem Anwendungsgebiet jedoch ausschließlich in der Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin angewendet wird, ist davon auszugehen, dass für die betreffende Patientenpopulation Cisplatin geeignet ist. Daher wurde Carboplatin nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen.

Eine zytostatische Monotherapie wird als zweckmäßige Vergleichstherapie angesichts des Anwendungsgebiets von Necitumumab mit Platin-basierter Kombinationschemotherapie als nicht sachgerecht erachtet. Da das geplante Anwendungsgebiet von Necitumumab mit Platin-basierter Kombinationschemotherapie auf Plattenepithelkarzinome begrenzt ist, wurden Wirkstoffe, die den Einsatz bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie ausschließen, entsprechend des jeweiligen Zulassungsstatus nicht berücksichtigt.

Da dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechend aktivierende EGFR-Mutationen sowie ALK-Translokationen beim Plattenepithelkarzinom des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms eher sehr seltene Ausnahmen/Einzelfälle darstellen, wurden die zur Erstlinienbehandlung des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms zuge-

lassenen Tyrosinkinase-Inhibitoren ebenfalls nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt.

### 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Necitumumab wie folgt bewertet:

Für Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin zur Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, den EGFR exprimierenden, plattenepithelialen NSCLC ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen der Studie SQUIRE, die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen wird. Hierbei handelt es sich um eine Zulassungsstudie für die Anwendung von Necitumumab im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Studie SQUIRE ist eine randomisierte, offene, kontrollierte Studie zum direkten Vergleich von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin gegenüber Gemcitabin und Cisplatin. Es wurden erwachsene Patienten mit plattenepitheliale NSCLC im Stadium IV in die Studie eingeschlossen. Die Patienten durften noch keine vorangegangene Chemotherapie (Erstlinienbehandlung) für das fortgeschrittene Stadium der Erkrankung erhalten haben. In die Studie wurden 1093 Patienten mit NSCLC im metastasierten Stadium eingeschlossen, die im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme Necitumumab + Gemcitabin + Cisplatin (545 Patienten) oder Gemcitabin + Cisplatin (548 Patienten) randomisiert wurden. Die Nutzenbewertung wurde entsprechend der Zulassung nur für diejenigen Patienten mit plattenepitheliale NSCLC durchgeführt, die den EGFR exprimieren (EGFR+-Population). Diese Population umfasste 462 Patienten im Interventionsarm und 473 Patienten im Komparatorarm. Die Studie wurde an 184 Zentren in 26 Ländern im Zeitraum Januar 2010 bis Juli 2013 durchgeführt. Die vorliegenden Ergebnisse der Studie basieren auf dem Datenschnitt vom 17.06.2013, welcher die finale Analyse des primären Endpunkts „Gesamtüberleben“ und eine Analyse aller weiteren Endpunkte abbildet. Durch die Erhebung über den gesamten Studienzeitraum, ist eine verlässliche Aussage über den Endpunkt Gesamtüberleben möglich. Aufgrund verkürzter Beobachtungszeiten für die Endpunkte aus den Kategorien Morbidität (nur bis zum Krankheitsprogress) und Nebenwirkungen (30 Tage nach Behandlungsende) ist eine Aussage über den gesamten Studienzeitraum nicht möglich. Durch das Studiendesign ergaben sich unterschiedliche Behandlungsphasen in der Studie, bestehend aus Kombinationstherapiephase (Chemotherapie) in beiden Armen und die darauffolgende Phase bestehend aus Necitumumab-Monotherapie im Interventionsarm und keiner weiteren gegen Krebs gerichteten Therapie im Kontrollarm. Die Betrachtung der Kombinationstherapiephasen für die Auswertung der Daten zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen ermöglicht eine unverzerrte Schätzung (hinsichtlich der Beobachtungsdauer) für eine allerdings weniger relevante Fragestellung als dem Vergleich der Gesamttherapiephasen. Die entsprechenden Daten der Gesamttherapiephase liegen im Komparatorarm nicht vor, weil in der Post-Therapiephase keine unerwünschten Ereignisse mehr erhoben wurden. Eine Betrachtung der Nebenwirkungen in der Gesamttherapiephase im Interventionsarm (Einschluss der Ereignisse der Necitumumab-Monotherapiephase) im Vergleich zu einer Betrachtung der Nebenwirkungen in der Kombinationstherapiephase im Komparatorarm (ohne Berücksichtigung der nicht erhobenen Ereignisse der Post-Therapiephase im Komparatorarm) würde ein verzerrtes Bild zuungunsten der Intervention liefern. Über die annähernd gleich langen Kombinationstherapiephasen wird das relative Risiko als beste Annäherung der vorgelegten Daten zur Auswertung der unerwünschten Ereignisse in dieser Nutzenbewertung herangezogen.

## Ausmaß des Zusatznutzens

### Mortalität

Die mediane Überlebenszeit unter der Kombination aus Necitumumab und Cisplatin und Gemcitabin betrug 11,7 Monate versus 10,0 Monate unter Cisplatin und Gemcitabin (HR = 0,79; 95 % KI [0,69; 0,92]; p = 0,002). Die Behandlung mit Necitumumab führte damit zu einer statistisch signifikanten, aber gering ausgeprägten Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 1,7 Monate.

Im Rahmen einer vom G-BA beauftragten Nachbewertung des IQWiGs zur Prüfung eines verlängerten Langzeitüberlebens unter Necitumumab im Vergleich zur Kontrollbehandlung konnte festgestellt werden, dass die Zahl der Patienten unter Risiko insbesondere im Bereich ab 2 Jahren sehr gering ist. Diese geringen Patientenzahlen lassen es nicht zu, anhand der Risikoschätzungen für das Überleben in den Behandlungsgruppen zum gegenwärtigen Zeitpunkt, Aussagen über einen Überlebensvorteil in der Gruppe der Necitumumab-behandelten Patienten abzuleiten.

### Morbidität

#### ***Progressionsfreies Überleben***

Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 5,7 Monate unter der Kombination aus Necitumumab und Cisplatin und Gemcitabin versus 5,5 Monate im Kontrollarm unter Cisplatin und Gemcitabin (Hazard Ratio: 0,84 [0,72; 0,97], p-Wert < 0,018).

Bei dem Endpunkt „progressionsfreies Überleben“ handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der Studie SQUIRE über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Weiterhin erfolgte die Erhebung der Morbiditätskomponente nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes „progressionsfreies Überleben“ unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Da die Gesamtaussage zum Zusatznutzen davon jedoch unberührt bleibt, wurde es in der vorliegenden Bewertung zum Zusatznutzen nicht herangezogen.

#### ***Symptomatik***

Die Endpunkte zur Krankheitssymptomatik, ermittelt anhand der Lung Cancer Symptom Scale (LCSS), ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung von Appetitverlust, Fatigue, Husten, Dyspnoe, Bluthusten und Schmerzen sowie für den Average Symptom Burden Index (ASBI). Bezüglich der Symptomatik kann also für die Behandlung mit Necitumumab und Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin kein Zusatznutzen abgeleitet werden.

#### ***Gesundheitszustand***

Für den Endpunkt Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustands gemessen mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Neben dem ASBI zur Erfassung der Symptomatik wurden im Dossier Auswertungen des LCSS-Gesamtscores und zum Global three-Item composite Index (GTIC) der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet. Eine gute Korrelation des LCSS-Gesamtscores besteht nur zu den Fragen zum physischen Befinden und nicht zu funktionellen Aspekten bzw. zum emotionalen und sozialen Befinden. Insgesamt ist der LCSS ungeeignet, das komplexe Konstrukt Lebensqualität umfänglich zu erfassen und wird in der vorliegenden Bewertung nur in Form des ASBI zur Erfassung der Symptomatik, nicht aber der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Somit liegen zur Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Lebensqualität keine geeigneten Daten vor.

## Nebenwirkungen

Bei fast allen Patienten wurde im Laufe der Studie ein unerwünschtes Ereignis dokumentiert. Eine Aussage zu einem größeren oder geringeren Schaden für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ist nicht möglich.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten in beiden Behandlungsgruppen ähnlich häufig und ohne einen statistisch signifikanten Unterschied auf.

Patienten, die mit Necitumumab und Gemcitabin und Cisplatin behandelt wurden, waren statistisch signifikant häufiger von schweren unerwünschten Ereignissen (schwere UE) der CTCAE-Grade 3 und 4 betroffen, als Patienten, die nur mit Gemcitabin und Cisplatin behandelt wurden.

Hinsichtlich der Analysen zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen zeigten sich bei "venösen thromboembolischen Ereignissen" (9,2 % vs. 5,3 %; RR = 1,72; 95 % KI [1,07; 2,78];  $p < 0,024$ ), "Hautreaktionen" (79,2 % vs. 11,5 %; RR = 6,86; 95 % KI [5,32; 8,86];  $p < 0,001$ ) sowie "Konjunktivits" (5,9 % vs. 2,6 %; RR = 2,31; 95 % KI [1,18; 4,50];  $p = 0,011$ ) statistisch signifikante Ergebnisse zuungunsten von Necitumumab. Dabei stellen Hautreaktionen ein für den Patienten belastendes Ereignis dar. Hautreaktionen sind ein Substanzklasseneffekt bei EGFR-Antikörpern. Entgegen gängiger Praxis im Versorgungsalltag durften in der SQUIRE-Studie aufgrund einer entsprechenden Auflage der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA während des ersten Behandlungszyklus im Necitumumab-Arm keine präventiven Therapien der zu erwartenden Hautausschläge eingesetzt werden.

In der Gesamtbetrachtung der Endpunkte zu den Nebenwirkungen zeigten sich keine Vorteile jedoch negative Effekte hinsichtlich einer Zunahme von schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und dem Auftreten von spezifischen UE bei der Behandlung mit Necitumumab und Gemcitabin und Cisplatin gegenüber der Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Gemcitabin und Cisplatin.

## Gesamtbewertung

Auf der Basis der vorliegenden Ergebnisse zu Gesamtmortalität, Morbidität und Nebenwirkungen wird der Zusatznutzen des Wirkstoffs Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin für Patienten in der Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, den EGFR exprimierenden, plattenepithelialen NSCLC wie folgt bewertet:

Als positiver Effekt liegt eine statistisch signifikante Verlängerung im Gesamtüberleben vor (11,7 versus 10,0 Monate im Median), der unter Berücksichtigung des vorliegenden Krankheitsstadiums als ein geringfügiger Effekt auf das Gesamtüberleben angesehen wird. In der Endpunktkategorie Morbidität ergibt sich insgesamt kein Zusatznutzen. Insbesondere zeigten sich keine Vorteile hinsichtlich der Effekte auf krankheitsspezifische Symptome. Die Symptomatik beim fortgeschrittenen NSCLC ist ausgeprägt und für den Patienten belastend. Effekte auf die Symptomatik sind für die Patienten bedeutsam.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor, weshalb Vor- oder Nachteile von Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht beurteilt werden können. Aussagen zur Lebensqualität werden insbesondere in der palliativen Situation ein hoher Stellenwert beigemessen.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen sich keine Vorteile, jedoch statistisch signifikant häufiger schwere unerwünschte Ereignisse der CTCAE-Grade 3 und 4. Zudem traten statistisch signifikant häufiger Hautreaktionen, Konjunktivitis und venöse thromboembolische Ereignisse auf.

In der Gesamtbewertung wird festgestellt, dass der positive Effekt hinsichtlich des Gesamtüberlebens nicht durch weitere positive Effekte auf patientenrelevante Endpunkte gestützt wird.

Unter Berücksichtigung eines nur geringfügigen positiven Effekts auf das Gesamtüberleben wiegt in der Gesamtbewertung schwer, dass kein Vorteil hinsichtlich der für den Patienten belastenden Symptomatik vorliegt und zudem keine Aussagen zur Lebensqualität getroffen werden können bei zugleich zu berücksichtigenden Nachteilen bei den Nebenwirkungen.

In einer Abwägungsentscheidung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Necitumumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin für Patienten in der Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten, den EGFR exprimierenden, plattenepithelialen NSCLC ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

## 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 (GKV).

- ca. 6.300 – 7.700 Patienten

Dem Beschluss werden die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG zugrunde gelegt.

Als Ausgangswert zieht der pharmazeutische Unternehmer die 5-Jahres-Prävalenz für 2015 heran (84.114 Patienten). Da Necitumumab als eine Erstlinientherapie zugelassen ist, sollte laut IQWiG die erwartete Inzidenz 2016 (57.245 Patienten) herangezogen werden. Dementsprechend entfällt die Eingrenzung der Patienten auf die Erstlinientherapie in den Berechnungen des pharmazeutischen Unternehmers, da davon ausgegangen wird, dass alle inzidenten Fälle eines Jahres potenziell für die Behandlung mit Necitumumab infrage kommen. Die Patienten werden weiter hinsichtlich der Merkmale plattenepitheliales NSCLC, Stadium IIIB / IV und EGFR-Expression eingegrenzt, wobei entsprechende Unsicherheiten



jeweils im Rahmen einer Spanne abgebildet werden. Im Wesentlichen werden in den Berechnungen des pharmazeutischen Unternehmers die 95 %-KI ergänzt. Daraus ergibt sich insgesamt auf Basis der Inzidenz eine GKV-Zielpopulation von 6.335 bis 7.713 Patienten.

### 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 Portrazza® (Wirkstoff: Necitumumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 09. August 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003886/WC500202694.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003886/WC500202694.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Necitumumab (Portrazza®) darf 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 Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Patienten im Stadium III b wurden in der Studie nicht untersucht.

### 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2016).

#### Behandlungsdauer:

Da für Necitumumab in der Fachinformation hinsichtlich einer Monotherapie im Anschluss an die Kombinationstherapie mit Cisplatin keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist.

Gemäß Fachinformation wird Necitumumab zusätzlich zu einer Gemcitabin- und Cisplatin-basierten Chemotherapie für bis zu 6 Behandlungszyklen angewendet. Zur besseren Vergleichbarkeit wird daher auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie eine maximale Zyklenzahl von 6 Behandlungszyklen abgebildet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr <sup>2</sup>	Behandlungstage je Zyklus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (Necitumumab) bzw. für 6 Zyklen
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Necitumumab	800 mg an den Tagen 1 und 8 eines 21 Tage Zyklus	17 Zyklen	2	34
Cisplatin	75 - 100 mg / m <sup>2</sup> KOF an Tag 1 eines 21 Tage Zyklus	6 Zyklen	1	6
Gemcitabin	1250 mg / m <sup>2</sup> KOF, an den Tagen 1 und 8 eines 21 Tage Zyklus	6 Zyklen	2	12
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin</b>				
Cisplatin	75 - 100 mg / m <sup>2</sup> KOF an Tag 1 eines 21 Tage Zyklus	6 Zyklen	1	6
Gemcitabin	1250 mg / m <sup>2</sup> KOF, an den Tagen 1 und 8 eines 21 Tage Zyklus	6 Zyklen	2	12
<b>Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin</b>				
Cisplatin <sup>3</sup>	80 mg / m <sup>2</sup> KOF an Tag 1 eines 21 Tage Zyklus	6 Zyklen	1	6
Vinorelbin	25 – 30 mg / m <sup>2</sup> KOF an Tag 1 und 5 oder an Tag 1 und 8 eines 21 Tage Zyklus	6 Zyklen	2	12

<sup>2</sup> Rechnerisch auf ein Jahr standardisiert

<sup>3</sup> Angaben aus Fachinformation CISPLATIN MEDAC (Stand: 01/2014)

<b>Cisplatin in Kombination mit Docetaxel</b>				
Cisplatin <sup>3</sup>	75 mg / m <sup>2</sup> KOF an Tag 1 eines 21 Tage Zyklus	6 Zyklen	1	6
Docetaxel	75 mg / m <sup>2</sup> KOF an Tag 1 eines 21 Tage Zyklus	6 Zyklen	1	6
<b>Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel</b>				
Cisplatin <sup>3</sup>	80 mg / m <sup>2</sup> KOF an Tag 2 eines 21 Tage Zyklus	6 Zyklen	1	6
Paclitaxel	175 mg / m <sup>2</sup> KOF an Tag 1 eines 21 Tage Zyklus	6 Zyklen	1	6

Verbrauch:

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

Bezeichnung der Therapie	Dosis pro Patienten pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Verbrauch pro Jahr (Necitumumab) bzw. für 6 Zyklen
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Necitumumab	800 mg	800 mg	34 Durchstechflaschen
Cisplatin	141,8 - 189 mg	1 × 50 und 1 × 100 mg bis 2 × 100 mg	6 Durchstechflaschen 50 mg und 6 Durchstechflaschen 100 mg bis 12 Durchstechflaschen 100 mg
Gemcitabin	2362,5 mg	2 × 1000 mg und 2 × 200 mg	24 Durchstechflaschen 1000 mg und 24 Durchstechflaschen 200 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<b>Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin</b>			
Cisplatin	141,8 - 189 mg	1 × 50 und 1 × 100 mg bis 2 × 100 mg	6 Durchstechflaschen 50 mg und 6 Durchstechflaschen 100 mg bis 12 Durchstechflaschen 100 mg
Gemcitabin	2362,5 mg	2 × 1000 mg und 2 × 200 mg	24 Durchstechflaschen 1000 mg und 24 Durchstechflaschen 200 mg
<b>Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin</b>			
Cisplatin	151,2 mg	2 × 100 mg	12 Durchstechflaschen
Vinorelbin	47,3 mg – 56,7 mg	1 × 50 mg bis 1 × 50 mg und 1 × 10 mg	12 Durchstechflaschen mit 50 mg – 12 Durchstechflaschen mit 50 mg und 12 Durchstechflaschen mit 10 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosis pro Patienten pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Verbrauch pro Jahr (Necitumumab) bzw. für 6 Zyklen
<b>Cisplatin in Kombination mit Docetaxel</b>			
Cisplatin	141,8 mg	1 × 100 mg und 1 × 50 mg	6 Durchstechflaschen und 6 Durchstechflaschen
Docetaxel	141,8 mg	1 × 160 mg	6 Durchstechflaschen
<b>Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel</b>			
Cisplatin	151,2 mg	2 × 100 mg	12 Durchstechflaschen
Paclitaxel	330,8 mg	1 × 300 mg und 2 × 30 mg	6 Durchstechflaschen und 12 Durchstechflaschen

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Therapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren von 76,3 kg (Körperoberfläche 1,89 m<sup>2</sup>), entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“, angenommen. Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern, die gegebenenfalls über oder unter dem Durchschnittswert von 76,3 kg liegen, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Necitumumab	1.871,36 € (800 mg)	1.765,99 € [1,77 € <sup>4</sup> ; 103,60 € <sup>5</sup> ]
Cisplatin	76,26 € (100 mg)	71,39 € [1,77 € <sup>4</sup> ; 3,10 € <sup>5</sup> ]
	47,37 € (50 mg)	43,87 € [1,77 € <sup>4</sup> ; 1,73 € <sup>5</sup> ]
Gemcitabin	74,21 € (1000 mg)	69,44 € [1,77 € <sup>4</sup> ; 3,00 € <sup>5</sup> ]
	28,68 € (200 mg)	26,07 € [1,77 € <sup>4</sup> ; 0,84 € <sup>5</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
<b>Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin</b>		
Cisplatin	76,26 € (100 mg)	71,39 € [1,77 € <sup>4</sup> ; 3,10 € <sup>5</sup> ]
	47,37 € (50 mg)	43,87 € [1,77 € <sup>4</sup> ; 1,73 € <sup>5</sup> ]
Gemcitabin	74,21 € (1000 mg)	69,44 € [1,77 € <sup>4</sup> ; 3,00 € <sup>5</sup> ]
	28,68 € (200 mg)	26,07 € [1,77 € <sup>4</sup> ; 0,84 € <sup>5</sup> ]
<b>Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin</b>		
Cisplatin	76,26 € (100 mg)	71,39 € [1,77 € <sup>4</sup> ; 3,10 € <sup>5</sup> ]
Vinorelbin	39,25 € (10 mg)	36,14 € [1,77 € <sup>4</sup> ; 1,34 € <sup>5</sup> ]
	152,31 € (50 mg)	143,83 € [1,77 € <sup>4</sup> ; 6,71 € <sup>5</sup> ]
<b>Cisplatin in Kombination mit Docetaxel</b>		
Cisplatin	76,26 € (100 mg)	71,39 € [1,77 € <sup>4</sup> ; 3,10 € <sup>5</sup> ]
	47,37 € (50 mg)	43,87 € [1,77 € <sup>4</sup> ; 1,73 € <sup>5</sup> ]
Docetaxel	1.396,73 € (160 mg)	1.329,20 € [1,77 € <sup>4</sup> ; 65,76 € <sup>5</sup> ]

<sup>4</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>5</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel</b>		
Cisplatin	76,26 € (100 mg)	71,39 € [1,77 € <sup>4</sup> ; 3,10 € <sup>5</sup> ]
Paclitaxel	1.181,43 € (300 mg)	1.124,11 € [1,77 € <sup>4</sup> ; 55,55 € <sup>5</sup> ]
	127,27 € (30 mg)	119,98 € [1,77 € <sup>4</sup> ; 5,52 € <sup>5</sup> ]

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 der NSCLC hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten <sup>6</sup>	Kosten pro Leistung <sup>7</sup>	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient für 6 Zyklen
<b>Paclitaxel<sup>8</sup></b>	<u>Prämedikation:</u>				
	Dexamethason 2 x 20 mg / Tag, oral	100 x 4 mg: 72,04 €	7,20 €	6	43,20 €
	Diphenhydramin 50 mg / Tag, i.v.	100 x 20 mg: 61,95 €	1,86 €	6	11,16 €
	Ranitidin 50 mg / Tag, i.v.	5 x 50 mg: 13,06 €	2,61 €	6	15,66 €

#### 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-

<sup>6</sup> Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (§ 130 SGB V und § 130a SGB V); Stand Lauer-Taxe: 15. August 2016

<sup>7</sup> Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für Verbrauch pro Behandlungstag.

<sup>8</sup> Angaben aus Fachinformation Paclitaxel HAEMATO (Stand: 03/2013)

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 bei Zytostatika-haltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit 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.

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr (Necitumumab) bzw. für 6 Zyklen
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Necitumumab	71 €	2	34	2.414 €
Cisplatin	81 €	1	6	486 €
Gemcitabin	81 €	2	12	972 €
<b>Gesamt</b>				<b>3.872 €</b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin</b>				
Cisplatin	81 €	1	6	486 €
Gemcitabin	81 €	2	12	972 €
<b>Gesamt</b>				<b>1.458 €</b>
<b>Cisplatin in Kombination mit Vinorelbin</b>				
Cisplatin	81 €	1	6	486 €
Vinorelbin	81 €	2	12	972 €
<b>Gesamt</b>				<b>1.458 €</b>
<b>Cisplatin in Kombination mit Docetaxel</b>				
Cisplatin	81 €	1	6	486 €
Docetaxel	81 €	1	6	486 €
<b>Gesamt</b>				<b>972 €</b>

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr (Necitumumab) bzw. für 6 Zyklen
<b>Cisplatin in Kombination mit Paclitaxel</b>				
Cisplatin	81 €	1	6	486 €
Paclitaxel	81 €	1	6	486 €
<b>Gesamt</b>				<b>972 €</b>

### 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 17. September 2014, eingegangen am 18. September 2014, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. Oktober 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 10. November 2014 statt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) am 17. Dezember 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 30. März 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Necitumumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. 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 Necitumumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. Juni 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juli 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juli 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 8. August 2016 statt.

Mit Schreiben vom 8. August 2016 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 22. August 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 Mitgliedern 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**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	28. Oktober 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	12. Januar 2016	Bestätigung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. August 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. August 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung: Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	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