

# 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 - Elotuzumab

Vom 1. Dezember 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 Elotuzumab (Empliciti®) 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 .....	9
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	9
2.4 Therapiekosten .....	10
<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**

Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ist gemäß 5. Kapitel § 11 Abs. 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) spätestens zum erstmaligen Inverkehrbringen des Arzneimittels mit neuem Wirkstoff beim G-BA vorzulegen. Der Beginn des Bewertungsverfahrens gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO für den Wirkstoff Elotuzumab ist der 1. Juni 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 1. Juni 2016 das abschließende Dossier beim G-BA fristgerecht eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. September 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 Elotuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen

Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Elotuzumab 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 Elotuzumab (Empliciti®) gemäß Fachinformation

Empliciti ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1 der Fachinformation).

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Empliciti in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, ist:

– Bortezomib als Monotherapie

oder

– Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin

oder

– Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

oder

– Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

#### 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.

---

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

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. Zugelassen für das vorliegende Anwendungsgebiet sind Bortezomib, Carfilzomib, Carmustin, Cyclophosphamid, Daratumumab, Dexamethason, Doxorubicin, Doxorubicin (pegyliert liposomal), Lenalidomid, Melphalan, Panobinostat, Prednisolon, Prednison, Pomalidomid, Vincristin, und Interferon alpha-2b (als Erhaltungstherapie bei Patienten, die nach einer initialen Induktions-Chemotherapie eine objektive Remission erreichten). Die Anwendungsgebiete der aufgeführten Arzneimittel überschneiden sich nur teilweise.
- zu 2. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Anwendung von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Rahmen einer remissionsinduzierenden Induktionstherapie erfolgt. Diese sind abzugrenzen von einer Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation, welche eine anschließende Behandlungsoption darstellen kann, jedoch nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Betracht kommt. Somit kommen keine nicht-medikamentösen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet von Elotuzumab in Frage.
- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet vor:  
 Pomalidomid: Beschluss vom 17. März 2016 über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V  
 Panobinostat: Beschluss vom 17. März 2016 über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V  
 Carfilzomib: Beschluss vom 02. Juni 2016 über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V
- 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.

Demnach erfolgt die weitere Therapie des Multiplen Myeloms nach vorangegangener(en) Therapie(n) unter Berücksichtigung der Vortherapie, der Dauer der erzielten Remission und vorliegenden Ko-Morbiditäten. Es stehen verschiedene zugelassene Arzneimittel als Behandlungsoptionen zur Verfügung, wobei die vorliegende Evidenz aus Studiendaten sowie entsprechenden Empfehlungen in Leitlinien ganz überwiegend auf die neueren Substanzen – Bortezomib, Lenalidomid, Pomalidomid – rekurriert. Diese werden in Kombination mit Dexamethason, oder, im Fall von Bortezomib, auch in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin sowie Bortezomib als Monotherapie angewendet. Für Therapien mit Bortezomib als auch Lenalidomid liegt Evidenz auf Basis von systematischen Übersichtsarbeiten vor und diese werden in den Leitlinien in der Therapiesituation des refraktären oder rezidierten Multiplen Myeloms empfohlen.

Insbesondere aufgrund des Reviews von Kouroukis et al. (2014) kann auch eine Bortezomib – Monotherapie als wirksame Therapie im Anwendungsgebiet angesehen werden und wird deshalb als zweckmäßige Therapie, neben den anderen genannten Therapieoptionen, in der vorliegenden Indikation aufgeführt.

Für Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason ist die Evidenz gegenüber Bortezomib und Lenalidomid weitaus limitierter, so liegt keine höherwertige Evidenz auf Basis systematischer Übersichtsarbeiten von mehreren randomisierten Studien mit Pomalidomid vor. Zudem erscheint es nach dem derzeitigen Stand fraglich, inwieweit die Anwendung von Pomalidomid, das erst nach mindestens zwei vorausgegangenen Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, angezeigt ist, eine übliche Behandlungssituation in Bezug auf das Anwendungsgebiet von Elotuzumab darstellt.

Mit Carfilzomib, Panobinostat und Daratumumab stehen neue, für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassene, in der Versorgung noch recht neue Behandlungsoptionen zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist. Carfilzomib, Panobinostat und Daratumumab werden deshalb vom G-BA noch nicht als mögliche zweckmäßige Vergleichstherapien angesehen. Panobinostat und Daratumumab sind darüber hinaus ebenfalls erst nach mindestens zwei vorausgegangenen Therapien indiziert.

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

### 2.1.2 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Elotuzumab wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Im Rahmen der Nutzenbewertung für den Wirkstoff Elotuzumab wurden durch den pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse der ELOQUENT 2 Studie vorgelegt.

Bei der Studie ELOQUENT 2 handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische und aktiv-kontrollierte Studie mit parallelem und offenen Design. Es wurden Patienten mit Multiplem Myelom eingeschlossen, die ein bis drei Vortherapien erhalten hatten, einen ECOG<sup>2</sup> Performance Score von  $\leq 2$  aufwiesen und mindestens 18 Jahren alt waren. In der Studie ELOQUENT 2 wurde Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason untersucht. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert (N=321 vs. N=325).

Die Studiendauer ist ereignisgesteuert und definiert bis zum Auftreten von 466 Ereignissen im Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS). Eine prädefinierte Interimsanalyse zum Endpunkt PFS wurde durchgeführt als 70 % der geplanten Ereignisse aufgetreten waren und mindestens 2 Jahre nachdem der erste Patient in die Studie eingeschlossen wurde (Datenschnitt vom 29.10.2014). Zu diesem Zeitpunkt wurden auch die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen ausgewertet. Eine prädefinierte Interimsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde zum Daten-

---

<sup>2</sup> Eastern Cooperative Oncology Group

schnitt vom 29.10.2015 durchgeführt. Die finale Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben wird laut Modul 4 des durch den pharmazeutischen Unternehmer eingereichten Dossiers im Oktober 2018 erwartet. Außer für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegen für alle patientenrelevanten Endpunkte Analysen zum 1. Datenschnitt vor. Für die Endpunkte der Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen (bis auf Abbruch wegen UE) liegen zudem Daten zum 2. Datenschnitt vor, welche für die vorliegende Bewertung bevorzugt herangezogen werden.

Das progressionsfreie Überleben (PFS) und die objektive Ansprechrates (Objective Response Rate, ORR) stellen den co-primären Endpunkt dar. Das Gesamtüberleben (OS) und der Schmerzfragebogen BPI-SF wurden als sekundäre Endpunkte untersucht. Zur Erfassung der Lebensqualität wurden die onkologie- bzw. myelomspezifischen Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-MY20 verwendet.

Die Patientencharakteristika waren zwischen den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Die Patienten waren im Mittel ca. 66 bzw. 65 Jahre alt und zu einem Anteil von ca. 60 % männlich. Die Mehrzahl (ca. 90%) der eingeschlossenen Patienten wurde dem International Staging System (ISS)-Stage I und II zugeordnet und hatte einen Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) von 0 oder 1. Etwa die Hälfte der Patienten war mit 2 oder mehr Therapien vorbehandelt.

#### Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Als eine mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie für die Bewertung des Zusatznutzens von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, wurde Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason benannt.

Jedoch war in der ELOQUENT 2 Studie für die Kontrollgruppe (Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason), abweichend von den in der Fachinformation von Lenalidomid empfohlenen Tagesdosen von 40 mg Dexamethason oral einmal täglich an den Tagen 1-4, 9-12 und 17-20 eines jeden 28-Tage-Zyklus für die ersten 4 Zyklen der Therapie und anschließend 40 mg einmal täglich an den Tagen 1-4 eines jeden weiteren 28-Tage-Zyklus, eine niedrigere Dosierung von 40 mg oral 1-mal wöchentlich vorgegeben. Damit beträgt die Gesamtdosis von Dexamethason in der Studie ELOQUENT 2 in der Vergleichsgruppe nur 160 mg pro Zyklus, während gemäß Fachinformation in den ersten 4 Zyklen Dexamethason mit insgesamt 480 mg pro Zyklus dosiert werden soll. Darüber hinaus wird in der Studie ELOQUENT 2 Dexamethason oral 1-mal wöchentlich verabreicht und nicht an 4 aufeinanderfolgenden Tagen.

Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen medizinischer Sachverständigen im vorliegenden Verfahren lässt sich feststellen, dass die laut Fachinformation vorgeschriebene Dexamethason-Dosierung im deutschen Versorgungsalltag nicht mehr regelhaft angewendet wird.

Vor diesem Hintergrund sieht der G-BA in der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet einen medizinischen Sachgrund, der es ausnahmsweise rechtfertigt, die Daten aus der ELOQUENT 2 Studie zur Ermöglichung einer Nutzenbewertung von Elotuzumab heranzuziehen.

Der G-BA weist darauf hin, dass er auch künftig an den in den Bestimmungen zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (AM-Nutzen und 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA) festgelegten Grundsätzen festhält, somit auch an der in 5. Kap. § 6 Abs.3 S.2 Nr.1 VerfO festgelegten Anforderung, dass die Vergleichstherapie in der zur Nutzenbewertung herangezogenen klinischen Studie zulassungskonform eingesetzt wird.

Soweit das in dieser Studie als Vergleich eingesetzte Dexamethason bezüglich der Dosierung nicht fachinformationskonform angewendet worden ist, können daraus keine Schlussfolgerungen über die Zweckmäßigkeit in diesem Anwendungsgebiet abgeleitet werden.

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

### Mortalität

#### *Gesamtüberleben (OS)*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben (HR: 0,77, 95%-KI [0,61; 0,97],  $p = 0,0257$ ) ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason. Die mediane Überlebenszeit in der Interventionsgruppe beträgt 43,66 Monate (95 %-KI: 40,34; n.e.) und ist damit um 4,1 Monate länger als in der Kontrollgruppe (39,56 Monate (95 %-KI: 33,25;n.e.).

Es zeigt sich in den Subgruppenanalysen ein Beleg für eine Effektmodifikation für den ECOG PS: In diesen zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Subgruppe der Patienten mit ECOG PS 2 (HR: 0,43, 95%-KI [0,23; 0,81],  $p = 0,007$ ), wohingegen die Analyse der Subgruppe der Patienten mit ECOG PS 0-1 keinen statistisch signifikanten Unterschied aufzeigt (HR: 0,86, 95%-KI [0,67; 1,10],  $p = 0,229$ ).

Dies lässt darauf schließen, dass Effekte von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason eher bei Patienten mit einem höheren Schweregrad der Erkrankung vorliegen.

Die Aussagekraft der Subgruppenergebnisse wird insgesamt jedoch als zu gering bewertet, als dass eine nach ECOG PS getrennte Bewertung des Zusatznutzens gerechtfertigt wäre, auch da sich diese Effektmodifikation nicht bei den weiteren Endpunkten zeigt.

Insgesamt ergibt sich hinsichtlich der Gesamtmortalität ein Vorteil von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason für die Gesamtpopulation, der sich insbesondere bei Patienten mit einem ECOG PS von 2 zeigt. Die erzielte Verlängerung der Überlebenszeit wird als klinisch relevante und mehr als eine nur geringfügige Verbesserung gewertet.

### Morbidität

#### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Das Progressionsfreie Überleben, operationalisiert als Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der ersten dokumentierten Progression oder dem Tod jeglicher Ursache, war ein co-primärer Endpunkt der Studie. Die Beurteilung der Progression erfolgte verblindet durch ein unabhängiges Review Komitee (IRC) auf Basis der EBMT<sup>3</sup>-Kriterien. Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnittes (29.10.2014) lag das mediane Progressionsfreie Überleben bei 18,50 Wochen in der Interventionsgruppe versus 14,32 Wochen in der Kontrollgruppe (HR = 0,68; 95% KI [0,56; 0,83];  $p = 0,0001$ ), was einen Vorteil hinsichtlich dieses Endpunktes von 4,2 Monaten zugunsten der Intervention (Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) darstellt.

---

<sup>3</sup> European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgte entsprechend der Operationalisierung nach EBMT-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

#### *Krankheitsbedingte Schmerzen gemäß BPI-SF, Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20*

Für die Endpunkte Krankheitsbedingte Schmerzen gemäß BPI-SF, Krankheitsbedingte Symptomen gemäß EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-MY20 wurde jeweils kein signifikanter Unterschied festgestellt. Für diese Endpunkte ist der Zusatznutzen daher nicht belegt.

#### Lebensqualität

##### *EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20*

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-MY20 wurde jeweils kein signifikanter Unterschied festgestellt. Für die Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ist der Zusatznutzen daher nicht belegt.

#### Nebenwirkungen

##### *Schwerwiegende UE (SUE)*

Für den Endpunkt SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

##### *Schwere UE (CTCAE<sup>4</sup> Grad 3 oder 4)*

Für den Endpunkt schwere UE wurden durch den pharmazeutischen Unternehmer keine Auswertungen für alle CTCAE Grade  $\geq 3$  vorgelegt, sondern ausschließlich für die CTCAE Grade 3 oder 4. Die Auswertung erfolgte über den jeweils schwersten Grad, den ein Patient hatte. Das bedeutet, dass Patienten, die zwar ein Ereignis des Grades 3 oder 4 hatten, aber auch ein Ereignis mit Grad 5, nicht berücksichtigt wurden. Dies waren im Interventionsarm 11,9% und 13,2% im Kontrollarm.

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4) zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe (Zeit bis zum Auftreten der ersten UE: 2,4 vs. 3,1 Monate, HR = 1,22; 95% KI [1,02; 1,45]; p = 0,026).

##### *Abbruch wegen UE*

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE sind Auswertungen zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten relevant. Diese liegen für keinen der beiden Datenschnitte vor. Eine Aussage zum Vor- oder Nachteil von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber der Kontrollgruppe ist somit nicht möglich.

---

<sup>4</sup> Common Terminology Criteria for Adverse Events



## Gesamtbewertung

In der Gesamtwürdigung der Ergebnisse stehen einem Vorteil von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason hinsichtlich des Gesamtüberlebens, insbesondere bei Patienten mit einem höheren Schweregrad der Erkrankung, ein Nachteil in der Kategorie Nebenwirkungen für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4) gegenüber. Der Überlebensvorteil von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason, wird auch vor dem Hintergrund eines vermehrten Auftretens schwerer UE der CTCAE Grade 3 oder 4, als relevant bewertet. Insgesamt stellen die negativen Effekte die positiven Effekte beim Endpunkt Gesamtüberleben damit nicht infrage.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Es handelt sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, die insbesondere durch einen moderaten Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens erreicht wird.

## Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Bei der durch den pharmazeutischen Unternehmer zur Bewertung des Zusatznutzens von Elotuzumab vorgelegten ELOQUENT 2 Studie handelt es sich um eine offene Studie. Es liegt für alle Endpunkte, außer für das Gesamtüberleben, ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Die Effektmodifikation durch das Merkmal ECOG PS zeigt einen Vorteil für Patienten mit einem ECOG PS von 2 und damit schwererer Ausprägung der Erkrankung. Patienten mit einem ECOG von 2 waren jedoch nur zu 7,5 % in der Interventionsgruppe bzw. 10,5 % in der Kontrollgruppe in die Studie eingeschlossen. Die beschriebene Effektmodifikation stellt damit eine Unsicherheit dar, in welchem Ausmaß die Ergebnisse der ELOQUENT 2 Studie auf die Gesamtpopulation im Anwendungsgebiet übertragbar sind. Die Subgruppenanalyse zeigt für dieses Merkmal jedoch die gleiche Effektrichtung auf. Des Weiteren waren für den Endpunkt „Abbruch wegen UE“ keine Auswertungen möglich, da für beide Datenschnitte unvollständige Daten zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten vorlagen.

## Fazit

In der zusammenfassenden Würdigung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass sich für Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason ergibt.

## 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.

Mit Beschluss vom 2. Juni 2016 wurde für den Wirkstoff Carfilzomib in einem vergleichbaren Anwendungsgebiet die Größe der Zielpopulation als plausibel angesehen. Im Sinne eines

konsistenten Vorgehens wird die dort angegebene Zahl auch in diesem Verfahren zugrunde gelegt.

## 2.2 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 Empliciti® (Wirkstoff: Elotuzumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 30. September 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003967/WC500206673.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003967/WC500206673.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Elotuzumab muss durch einen auf dem Gebiet der Onkologie und in der Therapie von Patienten mit Multiplen Myelom erfahrenen Facharzt erfolgen (Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie).

## 2.3 Therapiekosten

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

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

Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für die ersten 13 Zyklen (1. Jahr) dargestellt. Die Therapiekosten ab dem 2. Jahr sind, sofern abweichend von den dargestellten Therapiekosten für das 1. Behandlungsjahr, in der folgenden Herleitung aufgeführt.

### Behandlungsdauer:

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

Für Bortezomib als Monotherapie und in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin wird eine Therapiedauer von 8 Zyklen angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich ist.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung/ Zyklus (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Elotuzumab	10 mg/kg 1.-2. Zyklus: an Tag 1,8,15	13 Zyklen	1.-2. Zyklus: 4; ab dem 3. Zyklus: 2	30 (1. Jahr) 26 (ab 2. Jahr)

	und 22; ab dem 3. Zyklus: an Tag 1 und 15 (28-Tage-Zyklus)			
Lenalidomid	25 mg oral an Tag 1-21 (28-Tage-Zyklus)	13 Zyklen	21	273
Dexamethason	1.-2. Zyklus: 28 mg oral an Tag 1,8,15 und 22;  ab dem 3. Zyklus: 28 mg oral an Tag 1 und 15 40 mg oral an Tag 8 und 22 (28-Tage-Zyklus)	13 Zyklen	1.-2. Zyklus: 4; ab dem 3. Zyklus: 4	28 mg oral: 30 (1. Jahr) 26 (ab 2. Jahr)  40 mg oral: 22 (1. Jahr) 26 (ab 2. Jahr)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1, 4, 8 und 11; (21-Tage-Zyklus)	8 Zyklen	4	32
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1, 4, 8 und 11; (21-Tage-Zyklus)	8 Zyklen	4	32
Doxorubicin (pegyliert liposomal)	30 mg/m <sup>2</sup> an Tag 4; (21-Tage-Zyklus)	8 Zyklen	1	8
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1, 4, 8 und 11; (21-Tage-Zyklus)	4 - 8 Zyklen	4	16 - 32
Dexamethason	20 mg an Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12; (21-Tage-Zyklus)	4 - 8 Zyklen	8	32 - 64
Lenalidomid	25 mg oral an Tag 1-21; (28-Tage-Zyklus)	13 Zyklen	21	273
Dexamethason	40 mg an Tag 1-4, 9-12 und 17-20;  ab dem 5. Zyklus:	13 Zyklen	4 - 12	84

	an Tag 1-4 (28-Tage-Zyklus)			
--	--------------------------------	--	--	--

### Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 76,3 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,89 m<sup>2</sup> (nach Du Bois 1916).

### *Dexamethason*

Bezüglich der 20 mg-Dosierung in Kombination mit Bortezomib, der 28 mg-Dosierung in Kombination mit Elotuzumab und Lenalidomid bzw. der 40 mg-Dosierung in Kombination mit Lenalidomid sowie in Kombination mit Elotuzumab und Lenalidomid: Da derzeit keine Tablette à 20 mg, 28 mg bzw. 40 mg auf dem deutschen Markt verfügbar ist, wird davon ausgegangen, dass jeweils 2½, 3½ bzw. 5 Tabletten à 8 mg eingenommen werden. Eine Teilung der Tablette ist hier sachgerecht und stellt das preisgünstigere Vorgehen dar. Zur Berechnung der Therapiekosten wird aufgrund der zeitlich begrenzten Therapie die wirtschaftlichste Stückelung des preisgünstigsten Präparats herangezogen.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (pro Tablette/ Hartkapsel/ Durchstechflasche)	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten/ Hartkapseln/ Durchstechflaschen)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Elotuzumab	400 mg	763,0 mg	2 x 400 mg	30 (1. Jahr) 26 (ab 2. Jahr)	60 (1. Jahr) 52 (ab 2. Jahr)
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273	273
Dexamethason	8 mg	28 mg	3,5 x 8 mg	30 (1. Jahr) 26 (ab 2. Jahr)	105 (1. Jahr) 91 (ab 2. Jahr)
		40 mg	5 x 8 mg	22 (1. Jahr) 26 (ab 2. Jahr)	110 (1. Jahr) 130 (ab 2. Jahr)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Bortezomib	3,5 mg	2,46 mg	1 x 3,5 mg	32	32
Bortezomib	3,5 mg	2,46 mg	1 x 3,5 mg	32	32
Doxorubicin (pegyliert)	50 mg	56,7 mg	1 x 50 mg	8	8
	20 mg		1 x 20 mg		8

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (pro Tablette/Hartkapsel/Durchstechflasche)	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten/Hartkapseln/Durchstechflaschen)
liposomal)					
Bortezomib	3,5 mg	2,46 mg	1 x 3,5 mg	16 - 32	16 - 32
Dexamethason	8 mg	20 mg	2,5 x 8 mg	32 - 64	80 - 160
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273	273
Dexamethason	8 mg	40 mg	5 x 8 mg	84	420

#### Kosten:

#### Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Elotuzumab	1 987,80 € 400 mg, 1 Durchstechflasche	1 875,78 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 110,25 € <sup>6</sup> ]
Lenalidomid	7 912,21 € 25 mg, 21 Hartkapseln	7 459,15 € [1,77 €; 451,29 € <sup>6</sup> ]
Dexamethason	123,07 € <sup>7</sup> 8 mg, 100 Tabletten	112,43 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 8,87 € <sup>6</sup> ]
Dexamethason	32,96 € <sup>7</sup> 8 mg, 20 Tabletten	29,45 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 1,74 € <sup>6</sup> ]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Bortezomib	1 643,25 € 3,5 mg, 1 Durchstechflasche	1 516,34 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 125,14 € <sup>6</sup> ]
Doxorubicin (pegyliert liposomal)	1 865,75 € 50 mg, 1 Durchstechflasche	1 725,21 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 138,77 € <sup>6</sup> ]
Doxorubicin (pegyliert liposomal)	752,38 € 20 mg, 1 Durchstechflasche	698,87 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 51,74 € <sup>6</sup> ]

<sup>5</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>6</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

<sup>7</sup> Festbetrag Stufe I

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Dexamethason	123,07 € <sup>7</sup> 8 mg, 100 Tabletten	112,43 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 8,87 € <sup>6</sup> ]
Dexamethason	32,96 € <sup>7</sup> 8 mg, 20 Tabletten	29,45 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 1,74 € <sup>6</sup> ]
Lenalidomid	7 912,21 € 25 mg, 21 Hartkapseln	7 459,15 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 451,29 € <sup>6</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 15. November 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 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 onkologischen Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

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

Bei der Behandlung mit Elotuzumab wird eine Prämedikation notwendig, um infusionsbedingten Reaktionen vorzubeugen. Die Patienten müssen 45-90 Minuten vor der Elotuzumab-Infusion folgende Prämedikation erhalten (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation):

Dexamethason 8 mg intravenös, H1-Antihistaminikum: Diphenhydramin (25-50 mg oral oder intravenös) oder ein äquivalentes H1-Antihistaminikum, H2-Antihistaminikum: Ranitidin (50 mg intravenös oder 150 mg oral) oder ein äquivalentes H2-Antihistaminikum, Paracetamol (650-1000 mg oral).

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Behandlungstage pro Jahr	Jahreskosten pro Patient
Prämedikation für das zu bewertende Arzneimittel			
Dexamethason 8 mg iv	17,56 €	30 (1. Jahr) 26 (ab 2. Jahr)	52,68 € (1. Jahr) 45,66 € (ab 2. Jahr)
Diphenhydramin 25-50 mg iv	61,95 €		37,17 - 55,76 € (1. Jahr) 32,21 - 48,32 € (ab 2. Jahr)
Ranitidin 50 mg iv	13,06 €		78,36 (1. Jahr) 67,91 € (ab 2. Jahr)

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Behandlungstage pro Jahr	Jahreskosten pro Patient
Paracetamol 500 <sup>8</sup> -1000 mg oral	10,66 € - 11,83 €		6,40 - 7,89 € (1. Jahr) 5,54 - 6,84 € (ab 2. Jahr)

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. November 2016)

### Sonstige GKV-Leistungen:

Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung oder einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern:

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 zugängliche 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 01. März 2016) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen 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 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	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Elotuzumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1.-2.Zyklus: 4; ab dem 3.	30 (1. Jahr) 26 (ab 2.)	2 130 € (1. Jahr) 1 846 € (ab

<sup>8</sup> Die in der Fachinformation angegebene Dosierung von 650 mg für Paracetamol in der Prämedikation kann durch Tabletten nicht erreicht werden. Aufgrund dessen wird auf eine Dosierung von 500-1000 mg zurückgegriffen.

			Zyklus: 2	Jahr)	2. Jahr)
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung bei zytostatikahaltigen, parenteralen Zubereitungen	81 €	4	16 - 32	1 296 - 2 592 €
Doxorubicin (pegyliert liposomal)	Zuschlag für die Herstellung bei zytostatikahaltigen, parenteralen Zubereitungen	81 €	1	8	648 €

### 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 27. März 2015, eingegangen am 30. März 2015, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. Mai 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 10. Juni 2015 statt.

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

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

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

Die mündliche Anhörung fand am 10. Oktober 2016 statt.

Mit Schreiben vom 11. Oktober 2016 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung der im Dossier sowie im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 10. November 2016 übermittelt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 22. November 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.



Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Dezember 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. Mai 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	27. September 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Oktober 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	18. Oktober 2016 1. November 2016 15. November 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	22. November 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. Dezember 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken