

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 - Crizotinib

Vom 15. Dezember 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 Crizotinib (Xalkori®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	6
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	11
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	12
2.4 Therapiekosten	12
3. Bürokratiekosten	15
4. Verfahrensablauf	15

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

Crizotinib als Wirkstoff des Arzneimittels Xalkori® wurde erstmals am 15. November 2012 in Deutschland den Verkehr gebracht mit dem zugelassenen Anwendungsgebiet „XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC).“

Über die Nutzenbewertung von Crizotinib in diesem Anwendungsgebiet hat der G-BA in seiner Sitzung am 2. Mai 2013 beschlossen. Die Geltungsdauer dieses Beschlusses wurde ursprünglich bis zum 2. Mai 2015, in der Folge bis zum 1. Juli 2016 befristet.

Am 30. Juni 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel, § 8 Nummer 5 Verfahrensordnung des G-BA, wonach die erforderlichen Nachweise spätestens am Tag des Fristablaufs vorzulegen sind, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 4. Oktober 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 Crizotinib 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 Crizotinib 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 Crizotinib (Xalkori®) gemäß Fachinformation

[Laut Zulassung vom 23.10.2012:]

XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (*non small cell lung cancer*, NSCLC).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 0, 1 und gegebenenfalls 2 sein), ist Docetaxel oder Pemetrexed unter Beachtung des jeweils zugelassenen Anwendungsgebietes.

Für Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 sein), ist Best-Supportive-Care die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, Patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

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.

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

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. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: Afatinib, Cisplatin, Docetaxel, Erlotinib, Etoposid, Gefitinib, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Nintedanib, Nivolumab, Osimertinib, Paclitaxel, Pemetrexed, Ramucirumab, Vindesin, Vinorelbin

Zudem im vorliegenden Anwendungsgebiet ordnungsfähig im Off-Label-Use:
Carboplatin

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

Bei der vorliegenden Erkrankung stellt die Strahlentherapie eine Therapieoption zur Behandlung von Metastasen dar, z.B. bei ZNS-Metastasen eine fraktionierte Ganzhirnbestrahlung oder eine lokale einzeitige stereotaktische Bestrahlung.

Die Strahlentherapie stellt dabei eine patientenindividuelle, für alle Patienten potenziell mögliche Therapieoption dar und dient hauptsächlich der palliativen Symptomkontrolle in Abhängigkeit der Lokalisation und Symptomatik der Metastasen, weshalb sie nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen wurde.

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

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Afatinib: Beschluss vom 5. November 2015 und vom 20. Oktober 2016
- Crizotinib: Beschluss vom 2. Mai 2013
- Nintedanib: Beschluss vom 18. Juni 2015
- Nivolumab: Beschluss vom 4. Februar 2016 und vom 20. Oktober 2016
- Osimertinib: Beschluss vom 15. September 2016
- Ramucirumab: Beschluss vom 1. September 2016

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use):

- Carboplatin: Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCL) – Kombinationstherapie

- zu 4. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit NSCLC im Krankheitsstadium III B bis IV befinden (Stadieneinteilung nach IASLC, UICC), ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ. Nach Beendigung der Erstlinienchemotherapie ist die weitere Behandlung abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen, Tumorhistologie und Treibermutationen des Patienten. ALK-positive Tumoren sind in der Regel EGFR-negativ und weisen eine nicht-plattenepitheliale Histologie auf.

Für Patienten, bei denen nach Beendigung der Erstlinienchemotherapie eine weitere Chemotherapie angezeigt ist, gilt eine Monochemotherapie als Standard. Auf Basis der vorliegenden Evidenz und entsprechender Therapieempfehlungen in Leitlinien stehen mit Docetaxel und Pemetrexed zwei Monochemotherapien zur Verfügung, die, vorbehaltlich patientenindividueller Entscheidungskriterien, als therapeutisch vergleichbar angesehen werden. Da ALK-positive Tumoren in der Regel EGFR-negativ sind, kommen Therapieoptionen, die auf einer EGFR-Mutation basieren, nicht in Betracht (hier: Afatinib, Erlotinib, Gefitinib und Osimertinib).

Nivolumab

Nivolumab hat der Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie nach dem Stand der medizinischen Erkenntnisse einen bedeutenden Stellenwert. In den entsprechenden Nutzenbewertungen des G-BA wurde ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten, für die eine Chemotherapie angezeigt ist, festgestellt (plattenepitheliale sowie nicht-plattenepitheliale Histologie).

Jedoch ist der Stellenwert von Nivolumab für die Subgruppe der Patienten mit ALK-positivem NSCLC, insbesondere in Bezug auf die hier vorliegende Behandlungssituation, in der noch keine AKL-spezifische Vortherapie erfolgte, unklar und nicht abschließend beurteilbar.

Ramucirumab in Kombination mit Docetaxel zeigte in der Nutzenbewertung des G-BA im Ergebnis keinen Zusatznutzen gegenüber Docetaxel als Monotherapie.

Für Nintedanib in Kombination mit Docetaxel wurde in der Nutzenbewertung des G-BA ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber einer Docetaxel-Monotherapie festgestellt. Der therapeutische Stellenwert von Nintedanib ist derzeit noch nicht abschließend beurteilbar, insbesondere auch nicht in Bezug auf das ALK-positive NSCLC.

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst zudem Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht angezeigt ist. Dies trifft insbesondere auf Patienten zu, für die eine zytotoxische Chemotherapie aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes nicht infrage kommt (dies können insbesondere Patienten mit ECOG-Performance-Status 4, 3 und gegebenenfalls 2 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.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Crizotinib wie folgt bewertet:

a) Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist

Für Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist, liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Crizotinib 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 beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Absatz 7 i.V.m. § 2 Absatz 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine deutliche Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung sowie eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität erreicht wird, was insgesamt als für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung zu werten ist.

Begründung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Ablauf der befristeten Geltungsdauer des Erstbeschlusses legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse aus der Studie PROFILE 1007 vor.

Bei der PROFILE 1007-Studie handelt es sich um eine offene, randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von Crizotinib gegenüber einer Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed) in der Behandlung von Patienten mit ALK-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC. Die Studie erlaubt somit einen direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit progredienter Erkrankung nach Vorbehandlung mit einer Platin-basierten Kombinationschemotherapie, die eine Erhaltungstherapie beinhalten konnte.

Insgesamt wurden 347 Patienten im Verhältnis 1:1 in die Behandlungsgruppen mit Crizotinib (N = 173) und Chemotherapie (N = 174; davon Pemetrexed N = 99, Docetaxel N = 72) randomisiert. Die derzeit noch laufende Studie wird in insgesamt 21 Ländern in Europa, Nordamerika, Asien und Australien durchgeführt. Die Rekrutierung für die Studie erfolgte im Zeitraum Februar 2010 – Februar 2012.

Neu vorgelegte Daten und Umsetzung der Auflagen der Befristung:

Für die vorliegende Bewertung legt der pharmazeutische Unternehmer als neue Daten den 2. Datenschnitt (31.08.2015) zur PROFILE 1007-Studie vor. Dieser Datenschnitt umfasst die finale Analyse zum Gesamtüberleben. Zudem umfasst dieser Datenschnitt Ergebnisse zu den Endpunkten der Nebenwirkungen. Für die Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden die Ergebnisse des 1. Datenschnitts (30.03.2012) vorgelegt, die auch bereits dem Erstbeschluss zugrunde lagen.

Mit Vorlage des finalen Studienberichts zur PROFILE 1007-Studie mit der finalen Analyse zum Gesamtüberleben wurden die entsprechenden Auflagen der Befristung umgesetzt.

Stark eingeschränkte Interpretierbarkeit des 2. Datenschnitts

Bereits zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts hatte ein hoher Anteil an Patienten (62 %) im Studienverlauf aus der Kontrollgruppe in die Crizotinib-Behandlungsgruppe gewechselt (hier bezeichnet als „Cross-over“). Dieses Problem hat sich im Verlauf der Studie PROFILE 1007 verstärkt, da der Anteil der Patienten von 62 % im 1. Datenschnitt auf 87 % im 2. Datenschnitt gestiegen ist.

Für die finalen Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben bedeutet dies, dass bei einem derart hohen Anteil von Patienten mit Cross-over die Aussagekraft des vorliegenden Ergebnisses der Intention-to-treat (ITT)-Analyse derart stark eingeschränkt ist, dass der Behandlungseffekt von Crizotinib im Vergleich zu Pemetrexed oder Docetaxel nicht erfasst werden kann.

Für die Endpunkte der Nebenwirkungen bedeutet der hohe Anteil an Patienten mit Cross-over, dass ab dem 2. Datenschnitt praktisch nur noch ein Arm der Studie - der Interventions-Arm – allein mit Daten zu Nebenwirkungen beitrug. Dem liegt zugrunde, dass die weitere Behandlung und die Beobachtung der Patienten des Chemotherapie-Arms nach Cross-over von der Studie PROFILE 1007 in die einarmige Studie A8081005 verlegt wurden. Die Patienten des Crizotinib-Arms wurden dagegen in der Studie PROFILE 1007 weiterbehandelt und für alle Endpunkte inklusive Nebenwirkungen weiterbeobachtet. Die Einschränkungen in der Interpretierbarkeit der Ergebnisse zu Nebenwirkungen bestanden zwar bereits zum 1. Datenschnitt, haben sich zum 2. Datenschnitt jedoch weiter vergrößert.

Infolge der erheblich eingeschränkten Interpretierbarkeit des 2. Datenschnitts können aus diesen neuen Daten zum Gesamtüberleben und zu Nebenwirkungen keine neuen Erkenntnisse gewonnen werden. In der Konsequenz basiert die vorliegende Bewertung auf den Ergebnissen, die bereits dem Erstbeschluss zugrunde lagen. Ergänzend werden die Informationen zum Cross-over im Studienverlauf in der vorliegenden Bewertung berücksichtigt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

Für das Gesamtüberleben liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Crizotinib und der Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed vor. Ein Zusatznutzen von Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit für das Gesamtüberleben nicht belegt. Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben basieren auf dem 1. Datenschnitt (30.03.2012) der Studie PROFILE 1007. Zu diesem Zeitpunkt war bereits ein hoher Anteil von Patienten (62 %) aus der Kontrollgruppe in eine Crizotinib-Behandlung gewechselt („Cross-over“). Im weiteren Studienverlauf nahm das Cross-over weiter zu, so ist der Anteil der Patienten von 62 % im 1. Datenschnitt auf 87 % im 2. Datenschnitt (31.08.2015) gestiegen.

Die hierdurch hervorgerufene potenziell starke Verzerrung des Therapieeffektes wird bei der Bewertung der vorliegenden Ergebnisse berücksichtigt.

Morbidität

Symptomatik

Zur Bewertung der Therapieeffekte auf die Symptomatik liegen die Daten der Symptomskalen des Krebs-spezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des Lungenkrebs-spezifischen

Fragebogens EORTC QLQ-LC13 vor. Der Bewertung liegen Responderanalysen mit validiertem Responsekriterium zugrunde.

Bei den Symptomen Atemnot, Schmerz, Husten, Müdigkeit und Appetitverlust zeigt sich eine statistisch signifikante Verbesserung der Symptomatik für die Behandlung mit Crizotinib im Vergleich zur Chemotherapie.

Hinsichtlich der Verschlechterung der Symptomatik zeigt sich anhand des kombinierten Endpunkts aus Atemnot, Schmerz und Husten ebenso ein statistisch signifikanter Vorteil für Crizotinib.

Zusammengenommen ergibt sich in Bezug auf die Symptome Atemnot, Schmerz und Husten ein Zusatznutzen, der mit "beträchtlich" quantifiziert wird. Weil Ausgangswerte von 33 bei den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-LC13 eine gering ausgeprägte Symptomatik bedeuten und die beobachteten Mittelwerte durchgehend unter oder nur geringfügig über diesem Wert lagen, werden die mittels der Fragebögen erfassten Symptome als nicht schwerwiegende Symptome eingeschätzt.

Dennoch handelt es sich bei den Symptomen Husten und insbesondere bei Atemnot und Schmerz vor dem Hintergrund der Grunderkrankung um für den Patienten bedeutsame Symptome. Zudem sind die Effektstärken zu berücksichtigen, die eine deutliche Verbesserung aufzeigen.

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFS) war in der Crizotinib-Behandlungsgruppe gegenüber der Chemotherapie-Behandlungsgruppe statistisch signifikant verlängert: 7,7 versus 3,0 Monate im Median (Hazard Ratio: 0,487 [0,371; 0,638], $p < 0,0001$).

Bei diesem Endpunkt handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente (Tumorprogression) erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Lebensqualität

Zur Bewertung der Therapieeffekte auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen die Daten aus den Funktionskalen des Krebs-spezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 vor.

Die Responderanalysen mit validiertem Responsekriterium zeigen für 5 von 6 Skalen ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten der Behandlung mit Crizotinib. Nur für die kognitive Funktion zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Angesichts der Effektstärken, die, wenngleich zwischen den einzelnen Skalen variierend, auf eine deutliche und nicht nur moderate Verbesserung der Lebensqualität schließen lassen, und unter Berücksichtigung der einheitlichen Effektrichtung bei allen statistisch signifikanten Unterschieden, ergibt sich auf Endpunktebene für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ein Zusatznutzen von Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der mit "beträchtlich" quantifiziert wird.

Nebenwirkungen

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse (gesamt)“ zeigt, dass nahezu jeder Patient mindestens einmal von einem unerwünschten Ereignis betroffen war, sowohl unter der Behandlung

mit Crizotinib und als auch unter der Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed. Die Ergebnisse zu diesem Endpunkt werden nur ergänzend herangezogen.

Hinsichtlich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) traten unter Crizotinib bei Betrachtung der Ereignisraten ohne Zeitadjustierung signifikant mehr SUE auf (absolute Differenz: +13,8 %). Der signifikante Unterschied bleibt auch nach Abzug der fatalen SUE wegen Progress bestehen. In der zeitadjustierten Auswertung zeigt sich demgegenüber kein signifikanter Unterschied für den Endpunkt „SUEs – ohne fatale SUE wegen Progress“.

Für den Endpunkt „SUEs ohne fatale SUE“ liegt kein signifikanter Unterschied vor. Angesichts der rapiden Krankheitsprogression und unter Berücksichtigung, dass fatale SUE bereits in den Endpunkt Gesamtüberleben eingehen, wird die Nicht-Berücksichtigung von fatalen SUE bzw. fatalen SUE wegen Progress als eine adäquate Betrachtungsweise in der Bewertung der SUE eingeschätzt.

Hinsichtlich der schweren unerwünschten Ereignisse (schwere UE) der CTCAE-Grade 3 und 4 liegt ein statistisch signifikanter Unterschied, mit einer absoluten Differenz von 10,8 % mehr Ereignissen, zuungunsten der Behandlung mit Crizotinib vor. In der zeitadjustierten Auswertung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für diesen Endpunkt.

In der Auswahl häufiger UEs zeigen sich statistisch signifikant unterschiedliche Effekte sowohl zuungunsten als auch zugunsten von Crizotinib. Die unter Crizotinib stark vermehrt auftretenden Sehstörungen (absolute Differenz: +50,5 %) sind hierbei hervorzuheben. Allerdings handelt es sich überwiegend um Sehstörungen der Schweregrade 1 und 2 (CTCAE-Klassifikation).

Für die Bewertung findet Berücksichtigung, dass die Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen aus der PROFILE 1007-Studie, insbesondere aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungszeiträume zwischen den Behandlungsgruppen, als hoch verzerrt anzusehen sind. Wenngleich Unsicherheiten bezüglich der Validität der vorgelegten zeitadjustierten Auswertung bestehen, so handelt es sich um eine mögliche Option, dem Ungleichgewicht bezüglich der Behandlungs- und Beobachtungszeiträume zu begegnen. Unter Berücksichtigung oben genannter Aspekte, und insbesondere vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung, werden die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen insgesamt nicht als schwerwiegend eingestuft.

Der G-BA merkt an, dass im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers für die vorliegende Nutzenbewertung als weitere Auswertungsmethode Time-to-Event-Analysen herangezogen wurden. Allerdings nur für die Ergebnisse des 2. Datenschnitts, der, wie oben beschrieben, erhebliche Limitationen in der Interpretierbarkeit aufweist. Vor diesem Hintergrund wären Time-to-Event-Analysen zusätzlich für die Ergebnisse des 1. Datenschnitts wünschenswert gewesen.

Fazit

Für die vorliegende erneute Nutzenbewertung von Crizotinib nach Ablauf der Befristung des Erstbeschlusses vom 2. Mai 2013 legt der pharmazeutische Unternehmer, entsprechend der Befristungsaufgaben, die finalen Ergebnisse zur Studie PROFILE 1007 vor (2. Datenschnitt vom 31.08.2015). Dieser Datenschnitt umfasst die finale Analyse zum Gesamtüberleben und zudem Ergebnisse zu den Endpunkten der Nebenwirkungen.

Dieser Datenschnitt weist jedoch erhebliche Limitationen in der Interpretierbarkeit auf, die aus dem Wechsel eines hohen Anteils der Patienten von der Kontrollgruppe in die Crizotinib-Behandlungsgruppe resultieren („Cross-over“). Der bereits zum 1. Datenschnitt hohe Anteil mit 62 % hat im Verlauf der Studie weiter zugenommen und lag für den 2. Datenschnitt bei 87 % Patienten mit Cross-over.

Daher können aus den neuen Daten zum Gesamtüberleben und zu Nebenwirkungen des 2. Datenschnitts keine neuen Erkenntnisse für die vorliegende Bewertung gewonnen werden. Die neuen Informationen zum Cross-over im Studienverlauf werden berücksichtigt.

Die vorliegende Bewertung basiert somit auf den Ergebnissen, die bereits dem Erstbeschluss zugrunde lagen:

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität sowie eine deutliche Verringerung von nicht schwerwiegenden, jedoch bedeutsamen Symptomen vor. Für das Gesamtüberleben ist kein Zusatznutzen für die Behandlung mit Crizotinib belegt. Das Gesamtüberleben wird für die vorliegende Indikation als ein bedeutender Endpunkt angesehen. Das Ergebnis für diesen Endpunkt führt, unter Berücksichtigung des hohen Anteils der Patienten, die nach Tumorprogression in die Crizotinib-Behandlungsgruppe gewechselt sind („Cross-over“), mit der möglichen Folge, dass Überlebenszeitunterschiede zwischen den Behandlungsgruppen nicht erfasst werden, zu keiner Änderung in der Gesamtbetrachtung.

Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen werden vor dem Hintergrund der erzielten Verbesserungen in der Lebensqualität und der Schwere der Erkrankung nicht als schwerwiegend bewertet, so dass eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht gerechtfertigt wäre. Somit wird in der Gesamtbetrachtung ein Zusatznutzen von Crizotinib gegenüber der Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed festgestellt, dessen Ausmaß als "beträchtlich" eingestuft wird.

Eine Einstufung des Ausmaßes als "erheblich" ist nicht gerechtfertigt, da insbesondere eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen sowie eine weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen nicht erzielt wird.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Das Verzerrungspotenzial wird sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene als hoch eingeschätzt. Maßgeblich für diese Einschätzung sind das unverblindete Studiendesign sowie der hohe Anteil an Patienten, die im Studienverlauf aus der Kontrollgruppe in die Crizotinib-Behandlungsgruppe gewechselt sind (Cross-over). Da der vorliegenden Bewertung nur eine Studie zugrunde liegt und die Aussagekraft auf Endpunktebene zudem durch ein hohes Verzerrungspotenzial abgeschwächt wird, können maximal Anhaltspunkte hinsichtlich der Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) abgeleitet werden.

b) Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist

Für Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

In seinem Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer keine Studien vor, die Aussagen zum Zusatznutzen von Crizotinib für Patienten erlauben, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist. Ein Zusatznutzen für diese Patientengruppe ist daher nicht belegt.

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).

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Erstbeschluss über die Nutzenbewertung von Crizotinib vom 2. Mai 2013 zugrunde gelegt.

Begründung:

Im Dossier ermittelt der pharmazeutische Unternehmer für die Patientenpopulation, bei der eine Chemotherapie angezeigt ist, eine Spannweite von ca. 80 bis 430 Patienten, und für die Patientenpopulation, bei der eine Chemotherapie nicht angezeigt ist, ca. 2 bis 7 Patienten. Das IQWiG gelangt in seiner Bewertung dieser Zahlen zu der Beurteilung, dass die so berechnete Zielpopulation eine Unterschätzung darstellt, da diese durch mehrere Berechnungsschritte zu stark eingeschränkt wird.

Hinsichtlich des Anteils der Patienten mit Crizotinib-Vorbehandlung ist die Quelle, die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier herangezogen wird, mit Unsicherheiten bezüglich der Übertragbarkeit auf die Versorgungsrealität behaftet. Zudem geht der G-BA davon aus, dass der Anteil der Patienten mit Crizotinib-Vorbehandlung potenziell größer sein kann, als es durch die Herleitung der Patientenzahl im Dossier abgebildet wird. Dem liegt zugrunde, dass die Zulassung von Crizotinib auf die Erstlinienbehandlung erweitert wurde und auf der Grundlage aktueller Leitlinien Crizotinib bereits in der Erstlinientherapie eingesetzt wird. Diese Einschätzung geht aus den Stellungnahmen medizinischer Sachverständiger im vorliegenden Verfahren hervor.

Im Ergebnis gelangt der G-BA zu der Auffassung, dass die im vorliegenden Verfahren vorgelegten Patientenzahlen keine bessere Schätzung gegenüber den Patientenzahlen aus dem Erstbeschluss über die Nutzenbewertung von Crizotinib vom 02. Mai 2013 darstellt, weshalb letztere weiterhin herangezogen werden.

Bezugnehmend auf die oben geführte Diskussion zum Anteil der Patienten mit Crizotinib-Vorbehandlung ist allerdings davon auszugehen, dass die tatsächliche Anzahl der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet heutzutage geringer ist, als zum Zeitpunkt des Erstbeschlusses.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Crizotinib darf nur durch in der Therapie von Patienten mit fortgeschrittenem Bronchialkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Fachärzte für Innere Medizin und Pneumologie sowie Fachärzte für Lungenheilkunde und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

Von dem zugelassenen Anwendungsgebiet umfasst sind Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter sowie Patienten mit ALK-positivem NSCLC mit Nicht-Adenokarzinom-Histologie. Für diese Patientengruppen liegen nur begrenzt Informationen zur Beurteilung der Therapie mit Crizotinib vor.

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss vom pharmazeutischen Unternehmer den Ärzten ein Informationspaket zur Verfügung gestellt werden, das Sicherheitsinformationen in Bezug auf QTc-Verlängerungen, Sehstörungen sowie CYP3A4-abhängige Wechselwirkungen enthält. Zudem ist jedem Patienten Informationsmaterial sowie ein Patienten-Notfallausweis zu übergeben.

2.4 Therapiekosten

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

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.

a) Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Crizotinib	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Docetaxel	in Zyklen: 1 Zyklus = 21 Tage 1 x pro Zyklus	17 Zyklen ²	1	17
Pemetrexed	in Zyklen: 1 Zyklus = 21 Tage Tag 1: 1 x täglich	17 Zyklen ²	1	17

² Rechnerisch auf ein Jahr standardisiert.

b) Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Crizotinib	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			

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 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

a) Patienten, bei denen eine Chemotherapie angezeigt ist

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Crizotinib	250 mg	2 x 250 mg	2 x 250 mg	365	730 Kapseln mit 250 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Docetaxel	75 mg/m ²	141,75 mg	1 x 160 mg	17	17 Durchstechflaschen mit 160 mg
Pemetrexed	500 mg/m ²	945 mg	2 x 500 mg	17	34 Durchstechflaschen mit 500 mg

b) Patienten, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Crizotinib	250 mg	2 x 250 mg	2 x 250 mg	365	730 Kapseln mit 250 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Crizotinib	6 087,77 € 250 mg, 60 Hartkapseln	6 086,00 € [1,77 € ³ ; 0,00 € ⁴]
Docetaxel	1 396,73 € 160 mg, 1 Durchstechflasche	1 329,20 € [1,77 €; 65,76 € ⁴]
Pemetrexed	2 533,24 € 500 mg, 1 Durchstechflasche	2 077,31 € [1,77 € ³ ; 454,16 € ⁴]

Stand Lauer-Taxe: 15. November 2016

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Packung	Behandlungstage pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Pemetrexed	<u>Prämedikation:</u>			
	2 x 4 mg Dexamethason oral	72,04 €	51	73,48 €
	Folsäure 350 - 1000 µg oral	12,13 €	365	44,27 € - 88,55 €
	Vitamin B ₁₂ 1000 µg i.m.	6,71 €	6	4,03 €

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

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.

³ Rabatt nach § 130 SGB V

⁴ Rabatt nach § 130a SGB V

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

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 zugängliche Apothekenverkaufspreis 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 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 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 22. März 2012, eingegangen am 23. März 2012, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung

am 8. Mai 2012 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 14. Mai 2012 statt.

Am 26. Juni 2012 wurde im Unterausschuss Arzneimittel die zweckmäßige Vergleichstherapie erneut festgelegt. Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde dem pharmazeutischen Unternehmer mit Schreiben vom 6. August 2012 mitgeteilt.

Am 30. Juni 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 5, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Crizotinib beim G-BA eingereicht.

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

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. September 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 4. Oktober 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 25. Oktober 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 7. November 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. Dezember 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

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

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. Juni 2012	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. November 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. November 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. November 2016 29. November 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Dezember 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Dezember 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken