

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 – Ceritinib (Ablauf der Befristung)

Vom 16. März 2017

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 Ceritinib (Zykadia®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	4
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	7
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	12
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	12
2.4 Therapiekosten	13
3. Bürokratiekosten	16
4. Verfahrensablauf	16

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 folgenden 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

Ceritinib als Wirkstoff des Arzneimittels Zykadia® wurde erstmals am 1. Juli 2015 in Deutschland den Verkehr gebracht mit dem zugelassenen Anwendungsgebiet: „Zykadia wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC), die mit Crizotinib vorbehandelt wurden.“

Über die Nutzenbewertung von Ceritinib in diesem Anwendungsgebiet hat der G-BA in seiner Sitzung am 17. Dezember 2015 beschlossen. Dabei wurde die Geltungsdauer dieses Beschlusses bis zum 1. Oktober 2016 befristet.

Am 29. September 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 2. Januar 2017 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 Ceritinib 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 Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Ceritinib 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 Ceritinib (Zykadia®) gemäß Fachinformation

Zykadia wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC), die mit Crizotinib vorbehandelt wurden.

Erweiterung der Zulassung von Crizotinib (Xalkori®) am 23.11.2015:

Crizotinib (Xalkori®) hat am 23.11.2015 die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten: „XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC).“ Gegenüber dem erstzugelassenen und nach wie vor bestehenden Anwendungsgebiet „XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC).“ wurde das Anwendungsgebiet von Crizotinib somit auf Patienten ohne Vorbehandlung (therapienaive Patienten) erweitert.

Ceritinib wird laut zugelassenem Anwendungsgebiet bei Patienten angewendet, die mit Crizotinib vorbehandelt wurden. Somit folgt aus der Zulassungserweiterung von Crizotinib, dass die Anwendung Ceritinib auch bei Patienten erfolgen kann, bei denen Crizotinib die alleinige Vortherapie darstellt.

Die vorliegende Bewertung stellt auf die Therapiesituation ab, in der die Patienten zuvor mit Crizotinib und vor Crizotinib mit mindestens einer weiteren Therapie behandelt wurden.

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für Ceritinib zur Behandlung des Crizotinib-vorbehandelten Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC), ist die zweckmäßige Vergleichstherapie

- für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt:
Docetaxel oder Pemetrexed
- für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt:
Best-Supportive-Care

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.

Hinweis:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie bezieht sich auf die Therapiesituation, in der die Patienten zuvor mit Crizotinib und vor Crizotinib mit mindestens einer weiteren Therapie behandelt wurden.

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

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

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

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

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

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

Afatinib, Alectinib, Cisplatin, Crizotinib, Docetaxel, Erlotinib, Etoposid, Gefitinib, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Nintedanib, Nivolumab, Osimertinib, Paclitaxel, Pembrolizumab, Pemetrexed², Ramucirumab, Vindesin, Vinorelbin

² In Bezug auf die Zulassung von Pemetrexed wird die Anwendung von Crizotinib in der Vortherapie nicht als eine zu berücksichtigende Therapielinie interpretiert.

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

- zu 2. 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
- Ceritinib: Beschluss vom 17. Dezember 2015
- Crizotinib: Beschluss vom 15. Dezember 2016
- Nintedanib: Beschluss vom 18. Juni 2015
- Nivolumab: Beschluss vom 4. Februar 2016 und vom 20. Oktober 2016
- Osimertinib: Beschluss vom 15. September 2016
- Pembrolizumab: Beschluss vom 2. Februar 2017
- 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 die Patienten in der Erstlinientherapie eine Platin-basierte Chemotherapie erhalten haben und anschließend mit Crizotinib behandelt wurden.

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Demnach ist festzustellen, dass konkret für die Behandlungssituation nach Beendigung der Erstlinienchemotherapie und nach einer Behandlung mit Crizotinib bei Patienten mit ALK-positivem NSCLC keine höherwertige Evidenz auf Basis klinischer Studien vorliegt. Für diese Behandlungssituation kommen grundsätzlich jene Therapieoptionen in Betracht, die auch bei Patienten ohne ALK-positivem NSCLC angewandt werden und die zuvor eine Erstlinienchemotherapie erhalten haben. Hierfür stehen auf Basis der vorliegenden Evidenz mit Docetaxel und Pemetrexed zwei etablierte Monochemotherapien zur Verfügung, die, vorbehaltlich patientenindividueller Kriterien und der Tumorhistologie, 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, Pembrolizumab

Die PD-1-Rezeptor-Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab haben in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie einen bedeutenden Stellenwert. In den entsprechenden Nutzenbewertungen des G-BA wurde für Nivolumab sowie Pembrolizumab jeweils ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten festgestellt, für die eine Chemotherapie bzw. antineoplastische Therapie angezeigt ist.

Jedoch ist der Stellenwert der PD-1-Rezeptor-Antikörper in der Behandlung speziell des ALK-positiven NSCLC derzeit unklar und insbesondere in Bezug auf die hier vorliegende Behandlungssituation nicht abschließend beurteilbar.

Ramucirumab, Nintedanib

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.

Alectinib

Mit dem ALK-Inhibitor Alectinib (Alecensa®) ist vor kurzem ein neuer Wirkstoff im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen worden, dessen therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist.

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 Ceritinib wie folgt bewertet:

1) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt

Für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt, liegt ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Ceritinib 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 Symptomen der Erkrankung sowie eine 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 ASCEND-5 (A2303) vor.

Hierbei handelt es sich um eine offene, randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von Ceritinib gegenüber Chemotherapie (Docetaxel oder Pemetrexed). Die Studie erlaubt somit einen direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In die Studie eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit einem fortgeschrittenen, ALK-positiven NSCLC, die sowohl mit einer Platin-basierten Kombinationschemotherapie als auch mit Crizotinib vorbehandelt waren. Die Patienten waren im Mittel 53 Jahre alt und wiesen ausschließlich ein NSCLC im Krankheitsstadium IV auf. Etwas mehr als die Hälfte der Patienten hatten zu Studienbeginn Hirnmetastasen.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsgruppen der Studie randomisiert. Insgesamt wurden 228 Patienten mit der Studienmedikation behandelt (Ceritinib: N = 116, Chemotherapie: N = 113, davon Pemetrexed: N = 40, Docetaxel: N = 73). Die Patienten in beiden Behandlungsgruppen konnten die randomisierte Studienmedikation über die Progression hinaus erhalten, falls sie nach Ermessen des Prüfarztes davon profitierten. Die mit Chemotherapie behandelten Patienten konnten beim Eintritt der Progression zu einer Behandlung mit Ceritinib wechseln.

Die derzeit noch laufende Studie wird an insgesamt 99 Zentren in 20 Ländern in Europa, Nordamerika und Asien durchgeführt. Die Rekrutierung für die Studie erfolgte zwischen Juli 2013 und November 2015.

Die vorliegenden Ergebnisse basieren auf dem Datenschnitt der Primäranalyse zum 26.01.2016 (nach 172 PFS Ereignissen + 12-wöchiger Nachbeobachtung).

Umsetzung der Auflagen der Befristung:

Mit Vorlage der Ergebnisse aus der Studie ASCEND-5 (A2303) wurde die entsprechende Auflage der Befristung umgesetzt.

Zu den vorgelegten Analysen zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Fragebögen: EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13, LCSS, VAS des EQ-5D):

Im Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung vorgelegt, die auf eine dauerhafte Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert abstellen, d.h. eine entsprechende Verschlechterung musste sich auch in den Folgewerten zeigen, um als Ereignis gewertet zu werden.

Grundsätzlich werden solche Analysen, die auch den zeitlichen Verlauf einer Verschlechterung bzw. Veränderung darstellen, insbesondere bei der Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, als adäquat und sinnvoll erachtet. Bei vielen Krankheitssymptomen – zum Beispiel bei den für das Anwendungsgebiet NSCLC wichtigen Endpunkten Schmerzen und Luftnot, die bei Auftreten sofort adäquat symptomatisch behandelt werden (müssen), ist es nicht sachgerecht primär das Kriterium einer dauerhaften Verschlechterung anzulegen.

Im vorliegenden Fall ließen sich diese Analysen nicht sinnvoll interpretieren und konnten daher auch nicht herangezogen werden, insbesondere da in der Chemotherapie-Behandlungsgruppe bei einem deutlichen Anteil der Patienten gar keine dauerhafte Verschlechterung gemessen werden konnte, weil die Patienten dafür aufgrund der frühen Progression nicht lange genug beobachtet wurden.

In Reaktion auf den entsprechenden Kritikpunkt in der Dossierbewertung des IQWiG hat der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens für die Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität Responderanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung vorgelegt. Diese Analysen werden für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der Studie (Hazard Ratio: 1,00 [0,67; 1,49], p-Wert = 0,496). Ein Zusatznutzen von Ceritinib gegenüber der Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed ist somit für das Gesamtüberleben nicht belegt. Die mediane Überlebenszeit in den Behandlungsgruppen betrug 18,1 Monate (Ceritinib) und 20,1 Monate (Docetaxel oder Pemetrexed).

Bei der Bewertung wird berücksichtigt, dass zum Zeitpunkt der Analyse 64,7 % der Patienten aus der Chemotherapie-Behandlungsgruppe auf eine Folgebehandlung mit Ceritinib gewechselt hatten („Cross-over“), wodurch das Ergebnis zum Gesamtüberleben einer potenziell starken Verzerrung unterliegt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFS) war in der Ceritinib-Behandlungsgruppe statistisch signifikant länger: im Median 5,4 Monate (Ceritinib) vs. 1,6 Monate (Chemotherapie); Hazard Ratio: 0,49 [0,36; 0,67], p-Wert < 0,001.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt

„Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente 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.

Symptomatik

Die Symptomatik wurde in der vorliegenden Studie mittels der Symptomskalen des Krebs-spezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 sowie der Lungenkrebs-spezifischen Fragebögen EORTC QLQ-LC13 und LCSS erhoben. Die Bewertung erfolgt anhand der Auswertung „Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik“ auf Basis von Responderanalysen.

Die Ergebnisse zeigen für die Ceritinib-Behandlungsgruppe eine statistisch signifikante Verbesserung der Symptomatik für die Endpunkte Schmerzen (Arm / Schulter), Schmerzen (andere), Husten, Alopezie, Mundschmerzen und periphere Neuropathie.

Demgegenüber zeigt sich ein Nachteil für Ceritinib in den Endpunkten Appetitverlust, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen. Bei diesen Endpunkten war die Zeit bis zur Verschlechterung in der Chemotherapie-Behandlungsgruppe statistisch signifikant länger.

Für die weiteren Endpunkte zur Symptomatik, inklusive der Ergebnisse zum LCSS, zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Symptomatik überwiegen eindeutig die positiven Effekte von Ceritinib, insbesondere da sich bei denen für das fortgeschrittene Lungenkarzinom charakteristischen und für die Patienten bedeutsamen Symptome Husten und Schmerzen eine deutliche Verbesserung gegenüber der Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed zeigt.

Gesundheitszustand

Der Gesundheitszustand wurde anhand der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D erhoben. Die für die Bewertung herangezogenen Ergebnisse zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der vorliegenden Studie mittels der Funktionsskalen sowie der Skala zur Erfassung des globalen Gesundheitsstatus des Krebs-spezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Die Bewertung erfolgt anhand der Auswertung „Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ auf Basis von Responderanalysen.

Für die Endpunkte körperliche Funktion, Rollenfunktion sowie soziale Funktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Ceritinib gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed. Bei den weiteren Endpunkten – globaler Gesundheitsstatus, emotionale Funktion und kognitive Funktion – zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

In der Gesamtbetrachtung wird eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Behandlung mit Ceritinib gegenüber der Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed festgestellt.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse hat in der vorliegenden Studie nahezu jeder Patient mindestens einmal erfahren, sowohl die mit Ceritinib als auch die Docetaxel oder Pemetrexed behandelten Patienten. Die Ergebnisse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten in der Ceritinib-Behandlungsgruppe bei 42,6 % und in der Chemotherapie Behandlungsgruppe bei 31,9 % der Patienten auf. In der Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten, die aufgrund der deutlich unterschiedlichen Behandlungs- und Beobachtungsdauer die hier adäquate Auswertung der unerwünschten Ereignisse darstellt, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Von unerwünschten Ereignissen, die als „schwere unerwünschte Ereignisse“ eingestuft wurden (CTCAE Grad 3 oder 4), war in beiden Behandlungsgruppen der Studie der überwiegende Anteil der Patienten betroffen: 77,4 % bzw. 63,7 %. Die Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Zudem konnte kein statistisch signifikanter Unterschied bei den Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen beobachtet werden.

Für die Bewertung der Nebenwirkungen werden zudem die Ergebnisse zu spezifischen unerwünschten Ereignissen herangezogen, differenziert nach Systemorganklassen (SOC) nach MEDRA und Schweregrad sowie auch Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Die Auswahl spezifischer unerwünschter Ereignisse im vorliegenden Beschluss erfolgte auf Basis der Häufigkeit des Auftretens in beiden Therapiearmen, statistisch signifikanter Gruppenunterschiede sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz.

Der vorliegenden Bewertung werden die vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vorgelegten Ergebnisse zugrunde gelegt, welche die im Dossier vorgelegten Analysen komplettieren.

Für die Endpunkte Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad 3 oder 4), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (CTCAE-Grad 3 oder 4) sowie Psychiatrische Erkrankungen zeigen sich jeweils statistisch signifikante Vorteile von Ceritinib gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed. Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Ceritinib gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse zu den ausgewählten spezifischen unerwünschten Ereignissen teils positive Effekte, teils negative Effekte für Ceritinib, wobei die positiven Effekte eindeutig überwiegen, insbesondere auch bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen mit statistisch signifikantem Unterschied bei den Ereignissen mit höherem Schweregrad (CTCAE Grad 3 oder 4).

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ceritinib zur Behandlung des fortgeschrittenen, Anaplastische-Lymphomkinase(ALK)-positiven, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) nach vorausgegangener Therapie mit Crizotinib, liegen aus der Studie ASCEND-5 Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Docetaxel oder Pemetrexed) vor.

Für das Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen für die Behandlung mit Ceritinib nicht belegt. Bei der Bewertung wird berücksichtigt, dass zum Zeitpunkt der Analyse 64,7 % der Patienten aus der Chemotherapie-Behandlungsgruppe auf eine Folgebehandlung mit Ceritinib

gewechselt hatten („Cross-over“), wodurch das Ergebnis zum Gesamtüberleben einer potenziell starken Verzerrung unterliegt.

Die Ergebnisse zur Symptomatik zeigen unter Ceritinib insgesamt eine deutliche Verbesserung auf, insbesondere auch bei Symptomen, die für das fortgeschrittene Lungenkarzinom charakteristisch und für die Patienten bedeutsam sind.

Zudem zeigt sich im Vergleich der Effekte der Behandlungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei mehreren Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eine Verbesserung unter Ceritinib.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich hinsichtlich der Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4) sowie Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Ceritinib. Bei den betrachteten spezifischen unerwünschten Ereignissen liegt ein überwiegend positiver Effekt von Ceritinib vor.

In der Gesamtbetrachtung wird für Ceritinib im vorliegenden Anwendungsgebiet gegenüber der Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed ein Zusatznutzen festgestellt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird unter Berücksichtigung des weit fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung sowie der fortgeschrittenen Therapiesituation, in der die Patienten bereits zuvor eine AKL-spezifische Therapie erhalten haben, als „beträchtlich“ eingestuft.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen aus einer Studie. Diese Studie wurde mit einem randomisierten, kontrollierten, offenen Studiendesign durchgeführt. Das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene als niedrig, auf Endpunktebene jedoch als hoch eingestuft.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben sind die Ergebnisse aufgrund des hohen Anteils an Patienten mit Therapiewechsel vom Chemotherapie- in den Ceritinib-Arm (64,7 %) potenziell hoch verzerrt. Für die Endpunkte zu Morbidität (Symptomatik und Gesundheitszustand), zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu den unerwünschten Ereignissen liegt ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund potenzieller informativer Zensierung vor. Da die Beobachtungszeit an die Progression gekoppelt war, ergeben sich deutliche Unterschiede in der Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsarmen.

Hinsichtlich der patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität resultiert aus der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung ein weiterer verzerrender Aspekt.

Zusammengenommen können aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene hinsichtlich der Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden.

2) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt

Für Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für die Gruppe der Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt, wurden keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Best-Supportive-Care) vorgelegt.

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 Ceritinib vom 17. Dezember 2015 zugrunde gelegt.

Begründung:

Die im vorliegenden Verfahren vorgelegten Patientenzahlen liegen mit geringfügiger Abweichung im Bereich der Patientenzahlen aus dem Erstbeschluss und stellen nach Auffassung des G-BA keine eindeutig bessere Schätzung gegenüber den Patientenzahlen aus dem Erstbeschluss dar, weshalb letztere weiterhin herangezogen werden.

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 Zykadia® (Wirkstoff: Ceritinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 8. Februar 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003819/WC500187504.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ceritinib soll 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.

ALK-Nachweis

Für die Auswahl von Patienten mit ALK-positivem NSCLC ist ein genaues und validiertes Verfahren des ALK-Nachweises erforderlich (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Der ALK-positive NSCLC-Status sollte vor Einleitung der Therapie mit Zykadia® nachgewiesen sein. Die Beurteilung eines ALK-positiven NSCLC sollte durch Labore durchgeführt werden, die nachweislich über Kenntnisse bei der Anwendung der spezifisch angewendeten Technologien verfügen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Februar 2017).

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.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Ceritinib	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Docetaxel	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen ³	1	17
Pemetrexed	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
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).

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:					
Ceritinib	750 mg	750 mg	5 x 150 mg	365	1825 Kapseln mit 150 mg

³ Rechnerisch auf ein Jahr standardisiert

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Docetaxel	75 mg/m ²	141,8 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
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ceritinib	5 409,26 € 150 mg, 150 Kapseln	5 101,84 € [1,77 € ⁴ ; 305,65 € ⁵]
Docetaxel	1 397,30 € 160 mg, 1 Durchstechflasche	1 220,09 € [1,77 € ⁴ ; 175,44 € ⁵]
Pemetrexed	2 533,24 € 500 mg, 1 Durchstechflasche	2 077,31 € [1,77 € ⁴ ; 454,16 € ⁵]
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich	

Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2017

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

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

⁴ Rabatt nach § 130 SGB V

⁵ Rabatt nach § 130a SGB V

einer onkologischen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

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

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Packung ^a	Behandlungstage pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Pemetrexed	<u>Prämedikation:</u>			
	2 x 4 mg Dexamethason oral ^b	72,04 €	51	73,48 €
	Folsäure 350 - 1000 µg oral ^c	12,13 €	365	44,27 € - 88,55 €
	Vitamin B12 1000 µg i.m. ^d	6,71 €	6	4,03 €
a) Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte. b) Festbetrag, 100 Tabletten c) Folverlan 0,4 mg, 100 Tabletten; aufgrund der Einzeldosis von 400 µg der zur Verfügung stehenden, nicht teilbaren Tabletten, erfolgt die Kostenberechnung für eine Dosisspanne von 400 - 800 µg pro Tag, auch wenn in der Fachinformation zu Pemetrexed eine Dosisspanne von 350 - 1000 µg angegeben ist. d) Festbetrag Cyanocobalamin, 10x 1000 µg Injektionslsg.				

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 14. Juli 2014, eingegangen am 15. Juli 2014, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 22. September 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 26. September 2014 statt.

Am 29. September 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 5, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ceritinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. September 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 Ceritinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 22. Dezember 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2017 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 6. Februar 2017 statt.

Mit Schreiben vom 6. Februar 2017 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 23. Februar 2017 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 7. März 2017 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. März 2017 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	22. September 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	31. Januar 2017	Information über eingegangene Stellung- nahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Februar 2017	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	14. Februar 2017 27. Februar 2017	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung- nahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. März 2017	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. März 2017	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. März 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken