



**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
(neues Anwendungsgebiet: ROS1-positives,
fortgeschrittenes nicht kleinzelliges
Lungenkarzinom)**

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 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	9
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	10
2.4 Therapiekosten	10
3. Bürokratiekosten	17
4. Verfahrensablauf	17

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Crizotinib ist der 15. November 2012. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 2 VerfO am 20. September 2016 das abschließende Dossier 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 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

XALKORI wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des ROS1-positiven, fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (non small cell lung cancer, NSCLC)

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

1.) Für Crizotinib zur Behandlung nicht vorbehandelter Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), ist die zweckmäßige Vergleichstherapie für

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

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

oder

Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum

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

- Patienten mit ECOG-Performance-Status 2:

alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung: Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin

2.) Für Crizotinib zur Behandlung vorbehandelter Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), ist die zweckmäßige Vergleichstherapie

- a.) Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt:

Docetaxel oder Pemetrexed

- b.) 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.

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

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

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

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

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

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

zu 1. Neben Crizotinib sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

Afatinib, Bevacizumab Cisplatin, Docetaxel, Erlotinib, Etoposid, Gefitinib, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Necitumumab, Nintedanib, Nivolumab, Osimertinib, Paclitaxel, Pembrolizumab, Pemetrexed, Ramucirumab, Vindesin, Vinorelbin

Zudem ist im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie im Off-Label-Use verordnungsfähig:

Carboplatin

Da ROS1-positive Tumore selten aktivierende EGFR-Mutationen aufweisen, wurden Therapieoptionen zur Behandlung von EGFR-mutierten Tumoren für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht primär in Betracht gezogen. Zudem handelt es sich bei den Tumoren mit ROS1-Mutationen tumorhistologisch vorwiegend um Adenokarzinome, weshalb davon ausgegangen wird, dass Therapieoptionen, die explizit bei plattenepithelialer Tumorhistologie angezeigt sind, im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht regelhaft angewendet werden.

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

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

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

Afatinib: Beschluss vom 8. Mai 2014 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

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

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

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

Crizotinib (neues AWG): Beschluss vom 16. Juni 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Carboplatin: Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten - (Stand: 26.02.2016): Arzneimittel, die unter Beachtung der dazu gegebenen Hinweise in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) verordnungsfähig sind: Carboplatin-haltige Arzneimittel bei fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCL) – Kombinationstherapie

- zu 4. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass sich die Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) im Krankheitsstadium IIIB bis IV befinden, ohne Indikation zur kurativen Resektion, Strahlenbehandlung bzw. Radiochemotherapie. Die Behandlung erfolgt palliativ.

Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Demnach kommt für Patienten mit NSCLC in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand grundsätzlich eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie in Betracht, die nach vorliegender Evidenz und dem Zulassungsstatus der betreffenden Arzneimittel eine Kombination aus Cisplatin mit einem Drittgenerationszytostatikum (Vinorelbin, Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Pemetrexed) umfasst. Eine Präferenz für eine bestimmte Kombination lässt sich dabei nicht ableiten. Bei der Entscheidung für eine bestimmte Kombination sind v. a. patientenindividuelle Faktoren ausschlaggebend.

Die Frage, inwieweit eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie auch bei Patienten mit ECOG-PS 2 in Betracht gezogen werden sollte, wird in den vorliegenden Leitlinien nicht eindeutig beantwortet. Insbesondere für Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand ist jedoch das Toxizitätsprofil einer Platin-basierten Kombinationschemotherapie gegenüber dem zu erwartenden Nutzen unter Berücksichtigung von patientenindividuellen Kriterien abzuwägen. Alternativ kommt für Patienten mit ECOG-PS 2 daher eine Monochemotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin in Betracht, die für diese Patientengruppe, neben der Platin-basierten Kombinationschemotherapie, als zweckmäßig angesehen wird.

Allgemein ist nach Beendigung der Erstlinientherapie die weitere Behandlung abhängig vom Krankheitsverlauf, Allgemeinzustand, Erfolg und Verträglichkeit der Erstlinientherapie, Begleiterkrankungen, Tumorhistologie, Treiber-Mutationen und dem Therapiewunsch des Patienten. Eine weitere Chemotherapie wird in der Regel als Monochemotherapie durchgeführt. Auf Basis der vorliegenden Evidenz und entsprechender Therapieempfehlungen in Leitlinien stehen mit Docetaxel und Pemetrexed zwei Monochemotherapien zur Verfügung, die, vorbehaltlich patientenindividueller Kriterien und der Tumorhistologie, als alternative zweckmäßige, Therapieoptionen angesehen werden.

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst zudem vorbehandelte Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht angezeigt ist. Dies kann insbesondere aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustandes der Fall sein. Für diese Pati-

entengruppe 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:

1.) nicht vorbehandelte Patienten und vorbehandelte Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt

Für nicht vorbehandelte Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom und vorbehandelte Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt, ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Es liegen keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT) mit Patienten mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC im direkten Vergleich von Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daher kann weder ein direkter noch ein indirekter Vergleich von Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Basis einer RCT durchgeführt werden. Der pharmazeutische Unternehmer führte darüber hinaus eine Suche nach weiteren Untersuchungen mit Crizotinib durch.

Dabei wurden acht einarmige Studien zu Crizotinib bei Patienten mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC identifiziert. Diese Studien sind heterogen, da sie sowohl prospektive Interventionsstudien als auch retrospektive Fallserien mit zum Teil sehr wenigen Patienten beinhalten. Von insgesamt 281 Patienten in allen acht Studien waren nur 32 Patienten nicht vorbehandelt.

Darüber hinaus zieht der pharmazeutische Unternehmer zusätzliche Evidenz außerhalb seines Studienpools heran unter der Annahme, dass sich Ergebnisse aus Studien mit Patienten mit einem ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC (PROFILE1007 und PROFILE1014) auf Patienten mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC übertragen lassen. Beide RCT vergleichen Crizotinib mit einer Chemotherapie bei nicht vorbehandelten (PROFILE1014) und vorbehandelten (PROFILE1007) Patienten mit einem ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC und wurden für diese Patienten bereits bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer führt zur Herleitung des Zusatznutzens in Folge einen Vergleich einzelner Arme aus den genannten Studien durch. Dabei stammen die Studienarme zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aus den Studien PROFILE1007 und PROFILE1014, in denen Patienten mit einem ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC untersucht wurden. Bei den Armen auf der Crizotinib-Seite handelt es sich um Daten aus den einarmigen Studien von Patienten mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC.

Der Vergleich basiert auf Seiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie also nicht auf Daten von Patienten mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC, sondern ausschließlich auf Daten von Patienten mit ALK-positivem fortgeschrittenem NSCLC. Vielmehr nimmt der pharmazeutische Unternehmer hierfür eine Übertragbarkeit von Behandlungsergebnissen von ROS1-positivem fortgeschrittenem NSCLC auf ALK-positives fortgeschrittenes NSCLC an. Den Übertragbarkeitsüberlegungen des pharmazeutischen Unternehmers wird aus nachfolgend ausgeführten Gründen nicht gefolgt.

Vergleichbarkeit von Patienten mit ALK-positiven und ROS1-positiven Tumor und Übertragbarkeit der Behandlungsergebnisse

Die Vergleichbarkeit der beiden Patientengruppen wird durch den pharmazeutischen Unternehmer aus der Ähnlichkeit der ALK- und der ROS1-Rezeptortyrosinkinasen und der vergleichbaren Bindungsaffinität von Crizotinib an die ALK- und ROS1-Rezeptortyrosinkinasen begründet. Die Vergleichbarkeit ist für den pharmazeutischen Unternehmer außerdem aufgrund der Ähnlichkeit der Patientencharakteristika und der Ähnlichkeit der Prognose betroffener Patienten bei Behandlung mit Standardchemotherapien gegeben. Da der pharmazeutische Unternehmer diese Übertragbarkeitsüberlegungen nicht ausreichend mit Daten belegt, wurde im Rahmen der Dossierbewertung durch das IQWiG eine orientierende Recherche nach Studien durchgeführt, die Informationen zu Patientencharakteristika und zum Therapieverlauf unter Chemotherapie für Patienten mit einem ROS1-positiven Tumor und einem ALK-positiven Tumor beinhalten. Die dabei identifizierten Studien und die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studien zeigen viele Limitationen bezüglich ihrer Aussagekraft (z. B. retrospektiv analysierte Patientengruppen mit lückenhaft berichteten Daten).

Der pharmazeutische Unternehmer belegt seine Annahme der Ähnlichkeit der Patientencharakteristika mit ALK- und ROS1-positiven Tumoren im Wesentlichen mit den Studien von Bergethon 2012 und Gainor 2013. In diesen Studien seien Patienten mit ALK- und ROS1-positivem Tumor jünger und häufiger Nie- oder Nichtraucher als in der Gesamtpopulation der NSCLC-Patienten. Die in den beiden Studien berichteten Daten sind allerdings lückenhaft, da über Alter und Geschlecht hinausgehende Angaben teilweise gar nicht oder nur unvollständig erhoben und / oder berichtet wurden. Insgesamt kann keine Aussage dazu getroffen werden, ob Patienten mit einem ROS1-positiven und einem ALK-positiven NSCLC ähnliche Charakteristika aufweisen, weil die Daten zu den Charakteristika der Patienten mit einem ROS1-positiven und einem ALK-positiven NSCLC heterogen und unzureichend beschrieben sind. Die Annahme des pharmazeutischen Unternehmers, dass Behandlungsergebnisse von Patienten mit ALK-positivem NSCLC wegen der Ähnlichkeit der Patientenpopulationen auf Patienten mit ROS1-positivem NSCLC übertragbar seien, ist also nicht ausreichend durch Daten gestützt.

Des Weiteren hat der pharmazeutische Unternehmer seine Annahme, dass die Prognose der Patienten mit ALK-positivem und ROS1-positivem NSCLC bei Behandlung mit Standardchemotherapie vergleichbar ist, gar nicht mit Quellen belegt. Auch die orientierende Recherche des IQWiGs lieferte keine Evidenz zur Unterstützung dieser Annahme des pharmazeutischen Unternehmers. Einige Studien sprechen sogar für die Annahme, dass sich die Prognose von Patienten mit einem ROS1-positiven NSCLC und einem ALK-positiven NSCLC unter Chemotherapie unterscheidet.

Die Annahme des pharmazeutischen Unternehmers, dass die Behandlungsergebnisse der Patienten mit ALK-positiven und ROS1-positiven Tumoren wegen der Ähnlichkeit der

Patientenpopulationen hinsichtlich ihrer Prognose unter Chemotherapie übertragbar seien, ist demzufolge nicht mit Daten belegt.

Darüber hinaus liegen eine Vielzahl von weiteren Limitationen vor.

So hat der pharmazeutische Unternehmer keine Suche nach nicht randomisierten Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC durchgeführt, um einen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie außerhalb von RCT zu ermöglichen. Des Weiteren überprüft der pharmazeutische Unternehmer nicht die Verfügbarkeit neuer Studien mit Patienten mit einem ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC seit den bisherigen frühen Nutzenbewertungen. Außerdem führt der pharmazeutische Unternehmer den Vergleich einzelner Arme aus den verschiedenen acht einarmigen Studien (Crizotinib-Seite) und der beiden RCT (Seite der zweckmäßigen Vergleichstherapie) nicht konsequent durch, da er die Ähnlichkeit der Studien und damit die Voraussetzung für einen solchen Vergleich, nicht prüft. Insgesamt weisen die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten einarmigen Studien zu Crizotinib bei Patienten mit ROS1-positivem NSCLC große Datenlücken auf, wodurch auch die Interpretierbarkeit eines Vergleichs auf Basis dieser einarmigen Studien aus inhaltlichen Gründen fraglich wäre.

Fazit

Die im Rahmen der Dossierbewertung durchgeführte orientierende Recherche des IQWiG identifizierte Studien, die Zweifel an der Vergleichbarkeit der Prognose unter Chemotherapie und an der vom pharmazeutischen Unternehmer postulierten Vergleichbarkeit der Charakteristika der Patienten mit ALK-positivem und ROS1-positivem Tumor vermitteln. Daher wird dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers nicht gefolgt, dass sich die Ergebnisse aus den RCT mit Patienten mit einem ALK-positiven fortgeschrittenen NSCLC für die vorliegende Fragestellung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Patienten mit einem ROS1-positiven fortgeschrittenen NSCLC übertragen lassen. Dies betrifft auch den Vergleich einzelner Arme aus verschiedenen Studien, da die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ebenfalls aus den RCT bei Patienten mit einem ALK-positiven NSCLC stammen.

In der Gesamtschau liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens von Crizotinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Für nicht-vorbehandelte Patienten mit ROS1-positivem NSCLC kann eine Behandlung gemäß Fachinformation unter Berücksichtigung der unterschiedlich ausgeprägten Nebenwirkungsprofile von Crizotinib und insbesondere einer platinbasierten Chemotherapie in der patientenindividuellen Abwägung in Einzelfällen eine relevante Therapieoption sein.

2.) vorbehandelte Patienten, die für eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommen

Für vorbehandelte Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt, ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat für diese Fragestellung keine Daten vorgelegt.

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

1. nicht vorbehandelte Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC)

ca. 80 – 500 Patienten

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

Für diesen Beschluss wird auf die Angaben aus dem Beschluss über die Nutzenbewertung von Crizotinib vom 16. Juni 2016 Bezug genommen.

Demnach kommen ca. 300 bis 900 Patienten mit Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) für eine Erstlinienbehandlung mit Crizotinib in Frage. Diese Patienten entsprechen einem prozentualen Anteil von 3,6 % der Patienten mit fortgeschrittenem (Stadium IIIb und IV) NSCLC. Für den Anteil der Patienten mit ROS1-positivem NSCLC wird eine Spanne von 1 – 2 % aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zu diesem Beschluss übernommen. Über eine entsprechende Verhältnisbildung ergeben sich 83 bis 500 nicht vorbehandelte Patienten mit ROS1-positivem fortgeschrittenem (Stadium IIIb und IV) NSCLC, die mit Crizotinib behandelt werden können.

2) vorbehandelter Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC)

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

ca. 90 – 190 Patienten

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

ca. 40 – 80 Patienten

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

Für diesen Beschluss wird auf die Angaben aus dem Beschluss über die Nutzenbewertung von Crizotinib vom 2. Mai 2013 Bezug genommen.

Demnach kommen ca. 480 vorbehandelte Patienten mit Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) für eine Behandlung mit Crizotinib in Frage. Von den ca. 480 Patienten in der Zielpopulation entfallen ca. 340 Patienten auf die Gruppe der Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommt und ca. 140 Patienten auf die Gruppe der Patienten, für die eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommt.

Diese Patienten entsprechen jeweils einem prozentualen Anteil von 3,6 % der Patienten mit fortgeschrittenem (Stadium IIIb und IV) NSCLC. Für den Anteil der Patienten mit ROS1-positivem NSCLC wird jeweils eine Spanne von 1 – 2 % aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zu diesem Beschluss übernommen. Über eine entsprechende Verhältnisbildung ergeben sich 94 bis 189 vorbehandelte Patienten mit ROS1-positivem fortgeschrittenem (Stadium IIIb und IV) NSCLC, die für eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed infrage kommen und 39 bis 78 vorbehandelte Patienten mit ROS1-positivem fortgeschrittenem (Stadium IIIb und IV) NSCLC, die für eine Behandlung mit Docetaxel oder Pemetrexed nicht infrage kommen und die jeweils mit Crizotinib behandelt werden können.

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 XALKORI® (Wirkstoff: Crizotinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25. Januar 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002489/WC500134759.pdf

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

ROS1-Nachweis

Für die Auswahl der Patienten zur Behandlung mit XALKORI ist ein präzises und validiertes Verfahren für den Nachweis von ROS1 erforderlich (siehe Fachinformation Abschnitt 5.1 für Informationen über die in den klinischen Studien verwendeten Nachweisverfahren).

Ein ROS1-positiver NSCLC-Status sollte vor Beginn der Therapie mit Crizotinib erwiesen sein. Die Beurteilung sollte von Laboren durchgeführt werden, die nachweislich über Erfahrung mit den spezifischen angewendeten Technologien verfügen (siehe Fachinformation Abschnitt 4.4).

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				
Crizotinib	2 × täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Kombinationstherapien: Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum²</i>				
Cisplatin	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17	1	17
Carboplatin ³	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17	1	17
Vinorelbin	2 × pro 21-Tage-Zyklus	17	2	34
Gemcitabin	2 × pro 21-Tage-Zyklus	17	2	34
Docetaxel	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17	1	17
Paclitaxel	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17	1	17
Pemetrexed	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17	1	17
<i>Monotherapien</i>				
Gemcitabin	3 × pro 28-Tage-Zyklus	13	3	39
Vinorelbin	1 × wöchentlich	52	1	52
Docetaxel	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17	1	17
Pemetrexed	1 × pro 21-Tage-Zyklus	17	1	17
<i>Best-Supportive-Care</i>	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik

² Zusammengefasste Darstellung, da sich hinsichtlich der Kombination mit Cisplatin oder Carboplatin keine Unterschiede für den Kombinationspartner ergeben

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

„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					
Crizotinib	500 mg	500 mg	2 x 250 mg	365	730 Kapseln mit 250 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Kombinationstherapie: Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum ²					
Cisplatin	75 – 100 mg / m ²	141,8 – 189 mg	1 x 50 und 1 x 100 mg bis 2 x 100 mg	17	17 Durchstechflaschen mit 50 mg und 17 Durchstechflaschen mit 100 mg bis 34 Durchstechflaschen mit 100 mg
Carboplatin ⁴	500 mg / m ²	945 mg	1 x 600 mg und 1 x 450 mg	17	17 Durchstechflaschen mit 600 mg und 17 Durchstechflaschen mit 450 mg
Vinorelbin	25 – 30 mg / m ²	47,3 – 56,7 mg	1 x 50 mg bis 1 x 50 mg und 1 x 10 mg	34	34 Durchstechflaschen mit 50 mg bis 34 Durchstechflaschen mit 50 mg und 34 Durchstechflaschen mit 10 mg
Gemcitabin	1250 mg / m ²	2362,5 mg	2 x 1000 mg und 2 x 200 mg	34	68 Durchstechflaschen mit 1000 mg und 68 Durchstechflaschen mit 200 mg
Docetaxel	75 mg / m ²	141,8 mg	1 x 160 mg	17	17 Durchstechflaschen mit 160 mg

⁴ Für die Anwendung von Carboplatin in der Off-Label-Indikation „Kombinationstherapie bei fortgeschrittenem NSCLC“ wird in Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie als Dosierung angegeben: 500 mg / m² bzw. AUC 6.0 (Area Under the Curve).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Paclitaxel	175 mg / m ²	330,8 mg	1 × 300 mg und 2 × 30 mg	17	17 Durchstechflaschen mit 300 mg und 34 Durchstechflaschen mit 30 mg
Pemetrexed	500 mg / m ²	945 mg	2 × 500 mg	17	34 Durchstechflaschen mit 500 mg
Monotherapie					
Gemcitabin	1000 mg / m ²	1.890 mg	2 × 1000 mg	39	78 Durchstechflaschen mit 1000 mg
Vinorelbin	25 – 30 mg / m ²	47,3 – 56,7 mg	1 × 50 mg bis 1 × 50 mg und 1 × 10 mg	52	52 Durchstechflaschen mit 50 mg bis 52 Durchstechflaschen mit 50 mg und 52 Durchstechflaschen mit 10 mg
Docetaxel	75 mg / m ²	141,8 mg	1 × 160 mg	17	17 Durchstechflaschen mit 160 mg
Pemetrexed	500 mg / m ²	945 mg	2 × 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
Zu bewertendes Arzneimittel		
Crizotinib	6.087,77 € 250 mg, 60 Kapseln	6.086,00 € [1,77 € ⁵ ; 0,00 € ⁶]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Cisplatin	76,26 € 100 mg, 1 Durchstechflasche 47,37 € 50 mg, 1 Durchstechflasche	71,39 € [1,77 € ⁵ ; 3,10 € ⁶] 43,87 € [1,77 € ⁵ ; 1,73 € ⁶]
Carboplatin ⁷	333,81 € 600 mg, 1 Durchstechflasche 252,90 € 450 mg, 1 Durchstechflasche	316,72 € [1,77 € ⁵ ; 15,32 € ⁶] 239,65 € [1,77 € ⁵ ; 11,48 € ⁶]
Vinorelbin	156,38 € 50 mg, 1 Durchstechflasche 41,33 € 10 mg, 1 Durchstechflasche	136,21 € [1,77 € ⁵ ; 18,40 € ⁶] 35,72 € [1,77 € ⁵ ; 3,84 € ⁶]
Gemcitabin	74,21 € 1000 mg, 1 Durchstechflasche 28,68 € 200 mg, 1 Durchstechflasche	69,44 € [1,77 € ⁵ ; 3,00 € ⁶] 26,07 € [1,77 € ⁵ ; 0,84 € ⁶]
Docetaxel	1.397,30 € 160 mg, 1 Durchstechflasche	1.220,09 € [1,77 € ⁵ ; 175,44 € ⁶]
Paclitaxel	1181,43 € 300 mg, 1 Durchstechflasche 127,27 € 30 mg, 1 Durchstechflasche	1.123,19 € [1,77 € ⁵ ; 56,47 € ⁶] 119,98 € [1,77 € ⁵ ; 5,52 € ⁶]
Pemetrexed	2.533,24 € 500 mg, 1 Durchstechflasche	2.077,31 € [1,77 € ⁵ ; 454,16 € ⁶]

Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2017

⁵ Rabatt nach § 130 SGB V⁶ Rabatt nach § 130a SGB V⁷ Arzneimittel, die durch Zustimmung des jeweiligen pharmazeutischen Unternehmers zum vorliegenden Off-Label-Use verordnungsfähig sind; siehe Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie.

Kosten für zusätzlich 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 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
Cisplatin	<u>Forcierte Diurese:</u> ^b 375 ml Mannitol 10 % Inf.-Lsg.	91,10 €	17	154,87 €
	<u>Hydrierung:</u> 3 – 4,4 l NaCl 0,9 % Inf.-Lsg	32,58 € 43,91 € ^h	17	166,16 € bis 258,87 €
Paclitaxel	<u>Prämedikation:</u> ^c 2 x 20 mg Dexamethason oral	72,04 € ^d	17	122,47 €
	50 mg Diphenhydramin i.v.	61,95 €	17	26,33 €
	50 mg Ranitidin i.v.	13,06 €	17	44,40 €
Pemetrexed	<u>Prämedikation:</u> 2 x 4 mg Dexamethason oral	72,04 € ^d	51	73,48 €
	350 – 1000 µg Folsäure oral	12,13 € ^e	365	44,27 - 88,55 €
	1000 µg Vitamin B12 i.m.	6,71 € ^k	6	4,03 €
<p>a) Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte. b) Angaben aus Fachinformation CISPLATIN ACCORD (Stand: 04/2015) c) Angaben aus Fachinformation Paclitaxel HAEMATO (Stand: 03/2013) d) Festbetrag, 100 x 4 mg Tabletten e) Folverband, 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. f) 10 x 500 ml g) 10 x 1000 ml h) 20 x 500 ml i) 10 x 20 mg j) 5 x 50 mg k) Festbetrag Cyanocobalamin, 10 x 1000 µg Injektionslösung</p>				

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 Apothekenverkaufspreis 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 2. Juni 2016, eingegangen am 2. Juni 2016, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. Juli 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 28. Juli 2016 statt.

Am 20. September 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Crizotinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 21. 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 Crizotinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. 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.

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	26. Juli 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
AG § 35a	31. Januar 2017	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. Februar 2017	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. Februar 2017 28. 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