



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 – Bezlotoxumab

Vom 20. September 2018

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 Bezlotoxumab (Zinplava®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	4
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	11
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	11
2.4 Therapiekosten	11
3. Bürokratiekosten	13
4. Verfahrensablauf	14

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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Bezlotoxumab ist der 1. April 2018. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 28. März 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Juli 2018 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 Bezlotoxumab 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 Bezlotoxumab 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 Bezlotoxumab (Zinplava®) gemäß Fachinformation

ZINPLAVA ist indiziert zur Prävention der Rekurrenz einer Clostridium difficile Infektion (CDI) bei Erwachsenen mit einem hohen Rekurrenzzisiko einer CDI (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Bezlotoxumab zur Prävention der Rekurrenz einer Clostridium difficile Infektion (CDI) bei Erwachsenen mit einem hohen Rekurrenzzisiko einer CDI ist:

- beobachtendes Abwarten

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 dagegensprechen.

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. Es ist kein Arzneimittel zur Prävention einer Rekurrenz der Clostridium difficile Infektion zugelassen.

Zugelassen zur Behandlung einer Clostridium difficile Infektion sind die Antibiotika Fidaxomicin, Metronidazol, Teicoplanin und Vancomycin.

zu 2. Im Anwendungsgebiet von Bezlotoxumab ist als nicht-medikamentöse Therapieoption die Applikation einer Spenderstuhlsuspension (Stuhltransplantation) möglich.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- zu 3. Es liegen keine Beschlüsse für das Anwendungsgebiet der Prävention einer Rekurrenz der Clostridium difficile Infektion vor.

Für die Indikation der Behandlung der Clostridium difficile Infektion wurde eine Nutzenbewertung für den Wirkstoff Fidaxomicin nach § 35a SGB V durchgeführt. Der Beschluss vom 4. Juli 2013 stellt im Ergebnis einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Fidaxomicin bei Patienten mit schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverläufen von Clostridium difficile assoziierten Diarrhöen fest. Für Patienten mit milden behandlungspflichtigen Krankheitsverläufen von Clostridium difficile assoziierten Diarrhöen wurde kein Zusatznutzen festgestellt.

- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Dabei lässt sich feststellen, dass die verfügbare Evidenz zu medikamentösen Behandlungsoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt limitiert ist. Für die Indikation der Behandlung der Clostridium difficile Infektion bestehen für die zugelassenen Arzneimittel unterschiedliche Empfehlungen in Abhängigkeit vom Schweregrad und im Hinblick auf ein Wiederauftreten der Erkrankung.

Für die Wirksamkeit einer Stuhltransplantation liegt ebenfalls limitierte Evidenz vor. Aufgrund der bislang nicht etablierten Standardisierung dieser Methode ist nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse diese Therapieform derzeit nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst.

Darüber hinaus lässt sich feststellen, dass das Anwendungsgebiet von Bezlotoxumab von demjenigen der zugelassenen Arzneimittel dahingehend abweicht, dass ausschließlich die Prävention der Rekurrenz, nicht aber die Behandlung der Infektion selbst umfasst ist. Als mögliches Vorgehen in der Vergleichsgruppe kommt daher insgesamt lediglich „Beobachtendes Abwarten“, d.h. eine Nicht-Durchführung einer medikamentösen Prophylaxe unter Weiterbeobachtung des Patienten in Frage.

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 Bezlotoxumab wie folgt bewertet:

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Begründung:

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Bezlotoxumab zur Prävention der Rekurrenz einer CDI bei erwachsenen Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko einer CDI liegen die zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Studien MODIFY I und MODIFY II vor. Weltweit wurden in die Studie MODIFY I insgesamt 1452 Patienten in 184 Zentren im Zeitraum von November 2011 bis Dezember 2014, und in die Studie MODIFY II insgesamt 1203 Patienten in 200 Zentren im Zeitraum von Februar 2012 bis Mai 2015 eingeschlossen.

Die eingeschlossenen Patienten wiesen eine bestehende primäre oder rezidivierende CDI-Episode auf und erhielten am ersten Tag der Studie eine einmalige Bezlotoxumab-Behandlung im Interventionsarm bzw. Placebo im Kontrollarm, jeweils während einer 10- bis maximal 14-tägigen Standard-Antibiotikatherapie, bestehend aus Metronidazol, Vancomycin oder Fidaxomicin. Nach der Behandlung mit Bezlotoxumab bzw. Placebo wurden die Patienten beider Studien für eine Dauer von insgesamt 12 Wochen beobachtet.

Die Randomisierung und Stratifizierung erfolgten nach Stratum der Standard-Antibiotikatherapie und Hospitalisierungsstatus in einem Verhältnis 1:1:1:1 in der Studie MODIFY I bzw. 1:1:1 in der Studie MODIFY II, wobei neben dem Bezlotoxumab-Arm und dem Placebo-Arm jeweils zusätzlich ein Acotoxumab + Bezlotoxumab-Arm in beiden Studien

bzw. ein Actoxumab-Arm nur in der Studie MODIFY I untersucht wurden. Relevant für die Nutzenbewertung sind lediglich der Bezlotoxumab-Arm und der Placebo-Arm aus beiden Studien, da für Actoxumab derzeit keine Zulassung besteht. Außerdem wurden im Anschluss an die Studie MODIFY II Daten im Rahmen einer neunmonatigen Extensionsphase erhoben, deren Ergebnisse jedoch aufgrund der fehlenden Randomisierung für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden. Die Ergebnisse der MODIFY-Studien beschränken sich auf die einmalige Anwendung (eine Einzeldosis Bezlotoxumab) bei Patienten mit einer einmaligen Episode einer CDI.

Da der Einschluss der Patienten in die jeweiligen Studien unabhängig von einem Rezurrenzzisiko stattfand, Bezlotoxumab jedoch zur Prävention der Rezurrenz einer CDI bei erwachsenen Patienten mit einem hohen Rezurrenzzisiko indiziert ist, wird für den Zusatznutzen von Bezlotoxumab entsprechend der Zulassung nur eine Teilpopulation aus Patienten mit einem hohen Rezurrenzzisiko herangezogen. Für die Definition eines hohen Rezurrenzzisikos wurde das Vorliegen von mindestens einem der folgenden Risikofaktoren in Betracht gezogen:

- Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter
- Vorgeschichte einer oder mehrerer Episoden einer CDI in den letzten sechs Monaten
- immunsupprimiert (basierend auf dem Gesundheitszustand oder den verabreichten Medikationen, der/die zu einer Immunsuppression führen könnte[n])
- schwere CDI (Zar-Punkteskala ≥ 2)
- infiziert mit einem hypervirulenten Stamm (Ribotyp 027, 078 oder 244).

Der Anteil von randomisierten Patienten, die entsprechend der genannten Definition der Hochrisikogruppe angehörten, beträgt in beiden Studien ca. 73 %. In der relevanten Teilpopulation wiesen zum Zeitpunkt der Randomisierung etwa 21 % der Patienten eine schwere CDI auf, gemessen an einer Zar-Punkteskala ≥ 2 . Unter den rezurrenten Fällen waren in der Gesamtpopulation nur ca. 9% schwer. Weiterhin haben etwa 77 % der Patienten die erneute Episode bereits innerhalb von vier oder weniger Tagen überwunden.

In beiden Studien wird der Einsatz von Placebo im Kontrollarm im Zusammenhang mit den vorgesehenen Maßnahmen wie beispielsweise einer engmaschigen Beobachtung der Patienten, der Möglichkeit eines Antibiotikawechsels bei unzureichender Wirksamkeit, u.a., als eine insgesamt ausreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, beobachtendes Abwarten, angesehen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Ergebnisse der Studien MODIFY I und MODIFY II:

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität wurde der Anteil verstorbener Patienten bis Woche 12 im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse erfasst. In der Metaanalyse der Studien zeigt sich für die Gesamtmortalität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Hinsichtlich der vorliegenden Ergebnisse zur Mortalität kann keine Aussage zum Zusatznutzen von Bezlotoxumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden.

Morbidität:

In beiden Studien wurden jeweils vier a priori definierte Morbiditätsendpunkte erhoben: „klinische Heilung“, „Wiederauftreten der Diarrhö“, „Wiederauftreten der CDI“ und „globale Heilung“. Diese Endpunkte bilden untereinander aufgrund einer engen inhaltlichen Gegenseitigkeit eine sogenannte Endpunktkaskade. Hierbei leiten sich ausgehend vom ersten Endpunkt „klinische Heilung“ die nachfolgenden Morbiditätsendpunkte „Wiederauftreten der Diarrhö“, „Wiederauftreten der CDI“ und „globale Heilung“ sequentiell voneinander ab.

Klinische Heilung (ergänzend dargestellt)

Der erste Morbiditätsendpunkt „klinische Heilung“ wurde als Ereignis gewertet, wenn die 14-tägige Standard-Antibiotikatherapie der initialen CDI-Episode innerhalb von 2 Tagen nach dem Ende der Behandlung erfolgreich abgeschlossen war, d.h. keine Diarrhö mehr vorlag (≤ 2 ungeformte Stuhlgänge innerhalb von 24 Stunden). Demnach konnten die Patienten in Bezug auf die initiale CDI-Episode als ausgeheilt eingestuft werden. Als Therapieversager (Non-Responder) wurden die Patienten gewertet, bei denen die Standard-Antibiotikatherapie innerhalb von 16 Kalendertagen nicht abgeschlossen war.

Der Endpunkt „klinische Heilung“ wird ergänzend dargestellt. Der Grund hierfür liegt darin, dass er überwiegend Aussagen zur Wirksamkeit der während der akuten Behandlung der CDI eingesetzten Arzneimittel erlaubt, in dem er den Erfolg der initialen antibakteriellen Therapie zur Behandlung der CDI-Episode abbildet. Als alleinstehender Endpunkt ist die „klinische Heilung“ daher nicht relevant zur Feststellung des Zusatznutzens von Bezlotoxumab in der Prävention der Rekurrenz einer CDI. Dennoch liefert die „klinische Heilung“ wichtige Informationen zur Interpretation der Ergebnisse zu Bezlotoxumab, weil sie als Basis für die darauf aufbauenden weiteren Endpunkte „Wiederauftreten der Diarrhö“, „Wiederauftreten der CDI“ und „globale Heilung“ dient.

Zwischen den Behandlungsgruppen zeigt sich in beiden Studien für die in der Nutzenbewertung berücksichtigte Teilpopulation kein statistisch. signifikanter Unterschied in Bezug auf die „klinische Heilung“.

Wiederauftreten der Diarrhö (ergänzend dargestellt)

„Wiederauftreten der Diarrhö“ wurde als zweiter Morbiditätsendpunkt erfasst und wurde als Ereignis gewertet, wenn bei den Patienten nach „klinischer Heilung“ bis Woche 12 erneut eine Diarrhö (≥ 3 ungeformte Stuhlgänge innerhalb von 24 Stunden) auftrat, ungeachtet des Testergebnisses auf *Clostridium difficile* der Stuhlprobe. Alle Patienten der relevanten Teilpopulation beider Studien wurden in die Analyse „Wiederauftreten der Diarrhö“ eingeschlossen, unabhängig davon, ob eine klinische Heilung der initialen Episode vorgelegen hatte oder nicht. Patienten, die entsprechend der Definition keine „klinische Heilung“ aufwiesen, wurden nicht als Ereignis in „Wiederauftreten der Diarrhö“ berücksichtigt und daher so gewertet, als ob sie kein „Wiederauftreten der Diarrhö“ hatten.

Da für die vorliegende Fragestellung der Prävention einer CDI-Rekurrenz vorrangig CDI-assoziierte Diarrhöen von Bedeutung sind (diese werden im dritten Morbiditätsendpunkt „Wiederauftreten der CDI“ abgebildet), wird das „Wiederauftreten der Diarrhö“ ebenso wie die „klinische Heilung“ ergänzend dargestellt.

Für den Endpunkt „Wiederauftreten der Diarrhö“ zeigt sich in der Metaanalyse beider Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Bezlotoxumab (relatives Risiko RR = 0,70 [95%-KI: 0,59; 0,82]; $p < 0,001$).

Allerdings sei darauf hingewiesen, dass sich die Ergebnisse der Endpunkte „Wiederauftreten der Diarrhö“ und „Wiederauftreten der CDI“ überschneiden, da das Auftreten von Diarrhö eine charakteristische Symptomatik einer CDI ist. Dementsprechend handelt es sich bei dem hier resultierenden positiven Effekt von Bezlotoxumab, der sich sowohl auf das „Wiederauftreten der Diarrhö“ als auch auf das „Wiederauftreten der CDI“ auswirkt, nicht um zwei voneinander unabhängige positive Effekte. Vielmehr beruht dieses Ergebnis auf dem Einfluss von Bezlotoxumab auf das „Wiederauftreten der CDI“ (siehe nächsten Abschnitt) und ist daher nicht auf einen zusätzlichen Vorteil bezüglich eines erneuten Auftretens von Diarrhö zurückzuführen.

Wiederauftreten der CDI

Das „Wiederauftreten der CDI“ als dritter Morbiditätsendpunkt war definiert als erneutes Auftreten von Diarrhö (≥ 3 ungeformte Stuhlgänge innerhalb von 24 Stunden) bei gleichzeitigem positivem Stuhltest auf *Clostridium difficile* bis zur zwölften Woche nach Abheilen der initialen CDI-Episode. Demzufolge ist dieser Endpunkt nur derjenigen Teilpopulation zuzuordnen, bei der eine klinische Heilung erzielt wurde, und wird daher durch

die beiden bereits beschriebenen Morbiditätsendpunkte „klinische Heilung“ und „Wiederauftreten der Diarrhö“ bedingt.

Analog zum „Wiederauftreten der Diarrhö“ wurden diejenigen Patienten, die entsprechend der Definition als „klinisch nicht geheilt“ eingestuft worden waren, nicht als Ereignis in „Wiederauftreten der CDI“ berücksichtigt, und daher so gewertet, als ob sie kein „Wiederauftreten der CDI“ hatten.

Die Verhinderung einer erneuten Episode der CDI, welche ein zentrales Behandlungsziel in der Prävention einer CDI-Rekurrenz darstellt, wird über diesen Endpunkt abgebildet. Für das „Wiederauftreten der CDI“ zeigt sich in der Metaanalyse beider Studien ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Bezlotoxumab im Vergleich zu Placebo (relatives Risiko RR = 0,64 [95%-KI: 0,53; 0,78]; $p < 0,001$; in der primären Analyse bzw. RR = 0,71 [95%-KI: 0,59; 0,85]; $p < 0,001$ in der sekundären Analyse). Der Effekt Bezlotoxumabs auf die Prävention des Wiederauftretens der CDI wird als moderate Verbesserung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie eingestuft (absolute Differenz 12 % bzw. 11,2 %).

Das „Wiederauftreten der CDI“ birgt jedoch Schwächen aufgrund der Abhängigkeit vom Ergebnis des ersten Endpunktes „klinischer Heilung“. Ein möglicherweise negativer Einfluss Bezlotoxumabs auf die klinische Heilung, im Sinne einer verringerten Anzahl von Patienten mit „klinischer Heilung“, würde ein verringertes Risiko für das „Wiederauftreten der CDI“ nach sich ziehen, denn je seltener die „klinische Heilung“ erzielt wird, desto seltener kann das „Wiederauftreten einer CDI“ überhaupt als Ereignis einfließen.

Globale Heilung

Der vierte Morbiditätsendpunkt „globale Heilung“ wird als kombinierte sequentielle Auswertung der beiden Endpunkte „klinische Heilung“ und „Wiederauftreten der CDI“ abgebildet. Einerseits wurden Patienten für diesen Endpunkt als Ereignis gewertet, wenn sie nach „Wiederauftreten der Diarrhö“ anhand eines Stuhltests negativ auf *Clostridium difficile* getestet wurden. Andererseits wurden diejenigen Patienten auch als Ereignis berücksichtigt, bei denen sich keine erneute Diarrhö nach „klinischer Heilung“ der initialen CDI-Episode ereignete.

Es zeigt sich in der „globalen Heilung“ ein statistisch signifikanter Vorteil von Bezlotoxumab gegenüber Placebo (relatives Risiko RR = 1,23 [95%-KI: 1,10; 1,37]; $p < 0,001$ in der primären Analyse bzw. RR = 1,20 [95%-KI: 1,07; 1,35]; $p < 0,001$ in der sekundären Analyse). Der Effekt Bezlotoxumabs auf den Endpunkt globale Heilung wird als moderate Verbesserung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie eingestuft (absolute Differenz: 6,7 % bzw. 14,9 %).

Der Endpunkt „globale Heilung“ weist gegenüber dem Endpunkt „Wiederauftreten der CDI“ methodische Vorteile auf. Bedingt durch die Tatsache, dass Bezlotoxumab während der antibakteriellen Therapie verabreicht wird, ist für die vorliegende Indikation sowohl die Fragestellung der Prävention als auch die der Behandlung relevant. Im Gegensatz zum Endpunkt „Wiederauftreten der CDI“ wird ein möglicher Einfluss von Bezlotoxumab auf die „klinische Heilung“ im Endpunkt „globale Heilung“ in gleicher Richtung mitberücksichtigt. Wenn sich beispielsweise der Anteil an Patienten mit „klinischer Heilung“ verringert, dann verringert sich auch der Anteil an Patienten mit „globaler Heilung“.

Zwischenfazit Morbidität

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse in der Kategorie Morbidität zeigen sich bei den Endpunkten „globale Heilung“ und „Wiederauftreten der CDI“ statistisch signifikante Effekte zugunsten von Bezlotoxumab plus Standard-Antibiotikatherapie im Vergleich zu Placebo plus Standard-Antibiotikatherapie, die als moderate Effekte eingestuft werden.

Der Endpunkt „globale Heilung“ hat methodische Vorteile gegenüber dem Endpunkt „Wiederauftreten der CDI“, da er einen möglichen Einfluss Bezlotoxumabs auf den ersten Endpunkt „klinische Heilung“ in gleicher Richtung mitberücksichtigt. Aus diesem Grund wird dem Endpunkt „globale Heilung“ für die Interpretation der Ergebnisse zum Zusatznutzen von Bezlotoxumab eine besondere Bedeutung zugesprochen.

Bei einem positiven Effekt Bezlotoxumabs, der sich sowohl in „Wiederauftreten der Diarrhö“ als auch in „Wiederauftreten der CDI“ zeigt, handelt es sich nicht um einen zusätzlichen Vorteil des Wirkstoffs. Dies beruht darauf, dass das „Wiederauftreten der CDI“ auf das „Wiederauftreten der Diarrhö“ aufbaut und daher sich die Ergebnisse aus beiden Endpunkten teilweise überschneiden. Der beobachtete Vorteil ist demnach auf den positiven Effekt von Bezlotoxumab auf den Endpunkt „Wiederauftreten der CDI“ zurückzuführen.

Lebensqualität

Es liegen keine Ergebnisse zur Lebensqualität vor, da weder in der Studie MODIFY I noch in der Studie MODIFY II Daten zur Lebensqualität erhoben wurden.

Nebenwirkungen

SUE

Bei der Erfassung der SUE im Dossier wurden gleichzeitig Ereignisse mitberücksichtigt, die mit dem Wiederauftreten der CDI assoziiert sind. In der SOC² Infektionen und parasitäre Erkrankungen wird beispielsweise der PT³ Clostridium difficile Infektion als eines der häufigen SUE aufgeführt. Demzufolge sind die Ereignisse zu den Infektionen und parasitären Erkrankungen sowohl in den Ergebnissen der Kategorie Morbidität als auch in den Nebenwirkungen enthalten, was eine Doppelerfassung derselben Ereignisse in beiden Endpunktkategorien darstellt. Eine valide Interpretation der Ergebnisse ist dadurch nicht möglich.

Auf Basis der vorliegenden Daten kann ein höherer oder geringerer Schaden von Bezlotoxumab für den Endpunkt SUE (ohne Miterfassung der Ereignisse zum Wiederauftreten der CDI) jedoch ausgeschlossen werden: Selbst unter der zuungunsten von Bezlotoxumab getroffenen Annahme, dass alle CDI Ereignisse im Placebo-Arm auf die Rekurrenz der CDI zurückzuführen sind, während alle CDI Ereignisse im Bezlotoxumab-Arm tatsächlich SUE abbilden, kann ein höherer Schaden von Bezlotoxumab ausgeschlossen werden.

Auch die im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme vorgelegten Auswertungen zu den SUE ohne Erfassung von Ereignissen zum Wiederauftreten der CDI sind aufgrund von methodischen Schwächen nicht aussagekräftig und daher nicht verwertbar.

Zusammenfassend zeigt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Bezlotoxumab für den Endpunkt SUE im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

UE

Der Endpunkt unerwünschte Ereignisse (UE) ist der einzige Endpunkt der Studie, der lediglich vier Wochen lang beobachtet wurde. Im Gegensatz dazu wurden die weiteren Endpunkte 12 Wochen lang beobachtet.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Bezlotoxumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Spezifische UE

Insgesamt zeigen sich für spezifische UE, die nicht augenscheinlich durch die Grunderkrankung beeinflusst werden (wie SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ sowie „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“), keine auffälligen Differenzen zwischen dem Bezlotoxumab-Arm und dem Placebo-Arm.

Unter den SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ sowie „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ wurden Symptome der CDI (z.B. Abdominalschmerz, Diarrhö, Rekurrenz der CDI) miterfasst. Trotz der Erfassung von Ereignissen, die sich möglicherweise aus der

² SOC: System Organ Class

³ PT: bevorzugter Begriff

Rekurrenz einer CDI ergeben, zeigen sich bei den häufigen UE⁴ und SUE⁵ im Bezlotoxumab-Arm mehr Ereignisse bei „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ als im Placebo-Arm. Dieses Muster zeigte sich bei „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ nicht.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial der Studien MODIFY I und MODIFY II auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Bezüglich des Patientenkollektivs bestehen jedoch Unsicherheiten, ob es sich bei den eingeschlossenen Patienten tatsächlich um Erwachsene mit einem hohen Rezidivrisiko einer CDI handelt, und ob eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext insbesondere in Bezug auf das Alter der eingeschlossenen Patienten gegeben ist.

Die in den MODIFY-Studien zugrundeliegenden Risikofaktoren zur Beschreibung eines hohen Rezidivrisikos einer CDI sind mit Unsicherheiten behaftet, da es in den Leitlinien keine einheitliche Definition der Faktoren gibt, die ein hohes Rezidivrisiko einer CDI bedingen. In Deutschland sind besonders ältere Patienten gefährdet, eine CDI zu entwickeln (Häufigkeitsgipfel bei den über 79-Jährigen⁶). In den MODIFY-Studien war ein relevanter Anteil der Patienten jedoch deutlich jünger (51 % der Patienten im Alter zwischen 65 und 74 Jahren und lediglich 29 % der Patienten älter als 75 Jahren⁷).

Ferner wird eine CDI-Episode, die innerhalb von zwei Monaten gegenüber einer früheren Episode auftritt, als ein Rückfall der anfänglichen Erkrankung angesehen⁸, die Mehrzahl an Rezidiven erfolgt innerhalb dieses Zeitraumes⁷. Daten zu den Patienten, die in den letzten zwei Monaten eine CDI-Episode aufwiesen, fehlen in beiden MODIFY-Studien. Bei dem vom pharmazeutischen Unternehmer gewählten Zeitraum von sechs Monaten bleibt unklar, ob es sich um eine Neuinfektion oder ein Rezidiv handelt. Darüber hinaus wiesen nur ca. 37 % der Patienten in der relevanten Teilpopulation beider Studien in den vergangenen sechs Monaten mindestens eine CDI-Episode auf.

Zusammenfassend bestehen folglich Unsicherheiten bezüglich des eingeschlossenen Patientenkollektivs. Es ist fraglich, ob die Patienten der relevanten Teilpopulation tatsächlich und ausnahmslos ein hohes Rezidivrisiko für eine CDI aufweisen. Demnach kann trotz des Vorliegens von zwei randomisierten kontrollierten Studien maximal von einem Hinweis für einen Zusatznutzen ausgegangen werden.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Bezlotoxumab zur Prävention der Rekurrenz einer Clostridium difficile Infektion (CDI) bei Erwachsenen mit einem hohen Rezidivrisiko einer CDI liegen aus den Studien MODIFY I und MODIFY II Daten zur Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor. Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Relevant für die Ableitung des Zusatznutzens von Bezlotoxumab ist nur eine Teilpopulation der MODIFY-Studien, nämlich Patienten, die gemäß der Zulassung von Bezlotoxumab ein hohes Rezidivrisiko einer CDI aufweisen.

Zusammenfassend ergeben sich auf Basis der Ergebnisse aus der relevanten Teilpopulation für die Endpunktkategorie Morbidität statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Bezlotoxumab für die Endpunkte „globale Heilung“ und „Wiederauftreten der CDI“.

Der Zusatznutzen in diesen Endpunkten wird als gering eingestuft. Zwischen den Behandlungsarmen beider Studien ergibt sich im Endpunkt Wiederauftreten der CDI eine absolute Differenz von 12 % bzw. 11,2 % und im Endpunkt „globale Heilung“ eine absolute

⁴ Häufige UE bis Woche 4 in der SOC \geq 5% und im PT \geq 3 % in mindestens einem Studienarm

⁵ Häufige SUE bis Woche 12 in der SOC oder im PT \geq 2 % in mindestens einem Studienarm

⁶ https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2014/Ausgaben/27_14.pdf

⁷ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004136/WC500222643.pdf

⁸ https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Clostridium.html#doc2393684bodyText11

Differenz von 6,7 % bzw. 14,9 %. Der zusätzliche Effekt von Bezlotoxumab wird daher als moderate Verbesserung des therapielevanten Nutzens in der Prävention der CDI Rezidiv und der globalen Heilung eingestuft.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich zwischen den Behandlungsarmen keine auffälligen Differenzen für die Endpunkte SUE, Abbruch wegen UE und spezifische UE. Insgesamt ergibt sich bei den Nebenwirkungen kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Bezlotoxumab im Vergleich zur Kontrolle.

Die Mehrheit der Patienten in den MODIFY-Studien (etwa 80 %) hatte entsprechend der Zar-Punkteskala mit < 2 eine leichte bis mittelschwere CDI. Somit erscheint es fraglich, ob die Ergebnisse in den Morbiditätsendpunkten sich in vergleichbarem Ausmaß auch bei Patienten mit einem schweren Verlauf der CDI zeigen würden. Weiterhin bestehen Unsicherheiten in Bezug auf das Alter der eingeschlossenen Population, da in Deutschland das durchschnittliche Erkrankungsalter etwas höher liegt als das der in die Studie eingeschlossenen Patienten, sowie in Bezug auf die Operationalisierung des Endpunktes „Wiederauftreten der CDI“.

In der Gesamtschau aller Ergebnisse stellt der G-BA für Bezlotoxumab auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Prävention der Rezidiv einer Clostridium difficile Infektion (CDI) bei Erwachsenen mit einem hohen Rezidivrisiko einer CDI einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen fest.

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).

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier hergeleitete Schätzung zur Patientenzahl zugrunde. Aus Sicht des IQWiG ist die Vorgehensweise zur Ermittlung der Patientenzahlen des pharmazeutischen Unternehmers nicht nachvollziehbar, da keine konkreten Patientenzahlen vorgelegt wurden, sondern lediglich Schätzungen über die Anzahl der Quartale vorliegen, in denen mindestens eine CDI-Episode auftrat. Diese Annäherung ist mit großen Unsicherheiten behaftet, da die Patienten für das betrachtete Jahr (2015) jeweils bis zu viermal eingehen konnten. Darüber hinaus sind die obere und untere Grenze dieser Spanne aus mehreren Gründen unterschätzt:

- Es werden lediglich Quartale berücksichtigt, in denen Vancomycin, Metronidazol oder Fidaxomicin ambulant als CDI-antibiotische Therapie verordnet wurden. Stationäre Anwendungen wurden nicht berücksichtigt.
- Mit 15 % wird die CDI-Rekurrenzzrate angegeben. Gemäß EPAR liegt diese bei 40 %. Es wird davon ausgegangen, dass 15 % unterschätzt sind.
- Es werden Quartale vernachlässigt, auf die keine CDI-Rekurrenz folgt, für die aber Risikofaktoren erfüllt sind und somit ein Risiko für eine CDI-Rekurrenz besteht.

Da plötzliches Auftreten von Diarrhö zu den Hauptsymptomen der behandlungspflichtigen CDI zählt, wird im Anwendungsgebiet von Bezlotoxumab von Clostridium difficile assoziierten Diarrhöen bei rekurrenten Krankheitsverläufen ausgegangen.

Die Patientenzahlen des pharmazeutischen Unternehmers werden trotz der sehr hohen Unsicherheiten berücksichtigt.

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 Zinplava® (Wirkstoff: Bezlotoxumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. August 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004136/WC500222641.pdf

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. September 2018).

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

Die empfohlene Dosis von Bezlotoxumab beträgt 10 mg/kg Körpergewicht verabreicht als intravenöse Einmalinfusion (einmalige Anwendung) während der antibakteriellen Therapie gegen eine Clostridium difficile Infektion. Bei Dosierungen in Abhängigkeit vom Körpergewicht legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen

Bevölkerung ab 18 Jahren von 77 kg⁹, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mirkozensus 2017“, angenommen. Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern unberücksichtigt.

Da die antibiotische Therapie zur Behandlung der Clostridium difficile Infektion sowohl bei der Bezlotoxumab-Therapie als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt, wird auf eine gesonderte Darstellung verzichtet.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Bezlotoxumab	Einmalinfusion mit 10 mg/kg KG ¹⁰	1	1	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel					
Bezlotoxumab	10 mg/kg KG ¹⁰	770 mg ⁹	1 x 1000 mg	1	1 DFL ¹¹ mit 1000 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Bezlotoxumab	3 673,14 €	3 464,87 € [1,77 € ¹² ; 206,50 € ¹³]

⁹ Quelle: Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: [online], 02.08.2018; [Zugriff], 05.09.2018
https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile

¹⁰ Körpergewicht

¹¹ Durchstechflasche

¹² Rabatt nach § 130 SGB V

¹³ Rabatt nach § 130a SGB V

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Beobachtendes Abwarten	Patientenindividuell unterschiedlich	

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2018

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: Rechtshängiger Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

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 13. Juni 2017, eingegangen am 14. Juni 2017, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. August 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 9. August 2017 statt.

Am 28. März 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Bezlotoxumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. März 2018 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 Bezlotoxumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. Juni 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Juli 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Juli 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 6. August 2018 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 11. September 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. September 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. August 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	31. Juli 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. August 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. August 2018 28. August 2018 4. September 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. September 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. September 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. September 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken