



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 – Ertugliflozin/Sitagliptin

Vom 1. November 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 Ertugliflozin/Sitagliptin (Steglujan®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	8
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	9
2.4 Therapiekosten	10
3. Bürokratiekosten	13
4. Verfahrensablauf	13

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 Ertugliflozin/Sitagliptin ist der 15. Mai 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 11. Mai 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. August 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 Ertugliflozin/Sitagliptin 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 Ertugliflozin/Sitagliptin 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 Ertugliflozin/Sitagliptin (Steglujan®) gemäß Fachinformation

Steglujan ist bei Erwachsenen ab 18 Jahren mit Typ-2 Diabetes mellitus zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle angezeigt:

- bei Patienten, deren Blutzucker unter Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff und einem der in Steglujan enthaltenen Einzelwirkstoffe nicht ausreichend gesenkt werden kann.
- bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Ertugliflozin und Sitagliptin in Form von einzelnen Tabletten behandelt werden².

(Zu Studienergebnissen für die Kombinationen und die Wirkung auf die Blutzuckerkontrolle, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.)

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Für erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin, hier Metformin und/oder Sulfonylharnstoff und Ertugliflozin oder Sitagliptin) nicht ausreichend kontrolliert sind:

- Humaninsulin + Metformin oder
- Humaninsulin + Empagliflozin³ oder
- Humaninsulin + Liraglutid³ oder
- Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind

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

² Ertugliflozin als Monopräparat ist derzeit in Deutschland nicht in Verkehr.

³ Empagliflozin bzw. Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle: Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI 10.1056/NEJMoa1504720 bzw. Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827).

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. Metformin, Sulfonylharnstoffe und Insulin (Humaninsulin, Insulinanaloga) sind für die Mono- und die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Mono- wie für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere Antidiabetika, u.a. Alpha-Glukosidaseinhibitoren, Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (Gliptine), Glinide, SGLT-2-Inhibitoren (Gliflozine) und Inkretinmimetika.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt in diesem Anwendungsgebiet als Vergleichstherapie nicht in Betracht.
- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen vor:
- Linagliptin (Beschluss vom 21. Februar 2013: Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt, für die Kombination mit Metformin ist der Zusatznutzen nicht belegt; Beschluss vom 16. Mai 2013 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt),
 - Dapagliflozin (Beschluss vom 6. Juni 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 21. Juni 2018 (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse bezogen ausschließlich auf die Zweifachkombinationstherapie mit Metformin): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
 - Lixisenatid (Beschluss vom 5. September 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt, für die Kombination mit oralen Antidiabetika gilt der Zusatznutzen als nicht belegt),
 - Saxagliptin/Metformin (Beschluss vom 1. Oktober 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
 - Vildagliptin (Beschluss vom 1. Oktober 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 21. Mai 2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
 - Vildagliptin/Metformin (Beschluss vom 1. Oktober 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
 - Dapagliflozin/Metformin (Beschluss vom 7. August 2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 21. Juni 2018 (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
 - Canagliflozin (Beschluss vom 4. September 2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
 - Insulin degludec (Beschluss vom 16. Oktober 2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 4. Dezember 2014 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt), Beschluss vom 20. August 2015 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt)
 - Canagliflozin/Metformin (Beschluss vom 5. Februar 2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),

- Albiglutid (Beschluss vom 19. März 2015: Hinweis für einen geringen Zusatznutzen für die Kombination mit Metformin, für andere Therapieregime ist der Zusatznutzen nicht belegt),
- Dulaglutid (Beschluss vom 16. Juli 2015: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für die Kombination mit Insulin (mit oder ohne oralem Antidiabetikum), ansonsten ist der Zusatznutzen nicht belegt),
- Insulin degludec/Liraglutid (Beschluss vom 15. Oktober 2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 4. Februar 2016 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Empagliflozin (Beschluss vom 1. September 2016: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren für die Kombination mit einem oder mehreren blutzuckersenkenden Arzneimitteln; Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung für die Kombination mit Metformin; für alle anderen Patientengruppen ist der Zusatznutzen nicht belegt),
- Empagliflozin/Metformin (Beschluss vom 1. September 2016: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Saxagliptin (Beschluss vom 15. Dezember 2016: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Saxagliptin/Metformin (Beschluss vom 15. Dezember 2016: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt); Beschluss vom 1. Februar 2018 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Sitagliptin (Beschluss vom 15. Dezember 2016: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für die Kombination mit Metformin; für alle weiteren Patientengruppen ist der Zusatznutzen nicht belegt),
- Sitagliptin/Metformin (Beschluss vom 15. Dezember 2016: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Insulin glargin/Lixisenatid (Beschluss vom 16. August 2018: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt)

Es liegen weiterhin ein Verordnungsaußchluss der Glitazone (AM-Richtlinie, Anlage III) und Verordnungseinschränkungen zu schnell wirkenden/lang wirkenden Insulinanaloga, Gliniden, oralen Antidiabetika und Harn- und Blutzuckerteststreifen (AM-Richtlinie, Anlage III) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 vor. Aus diesem Grund werden diese Wirkstoffgruppen bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

Für Liraglutid liegt eine Bewertung der Studie LEADER zu Liraglutid (Rapid Report des IQWiG, Auftrag A17-09 vom 23. August 2017) vor.

- zu 4. Das vorliegende Anwendungsgebiet der Fixkombination Ertugliflozin/Sitagliptin (Steglujan[®]) umfasst erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzucker unter Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff und einem der in Steglujan[®] enthaltenen Einzelwirkstoffe nicht ausreichend gesenkt werden kann. Die Patienten, für die die Fixkombination Ertugliflozin/Sitagliptin angezeigt ist, erhielten somit bereits mindestens zwei blutzuckersenkende Wirkstoffe.

Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarktrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl^{4,5}. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt⁶.

Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen sind demnach nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin und Insulin als zweckmäßige Therapien im Anwendungsgebiet anzusehen.

Darüber hinaus liegen dem Beschluss zu Empagliflozin Daten der Studie EMPA-REG-Outcome zugrunde. Auf Basis der Studie EMPA-REG wurde Empagliflozin in Kombination mit Humaninsulin für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren⁷ als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt. Eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung wurde dabei gemäß Einschlusskriterien der EMPA-REG Outcome-Studie operationalisiert als mindestens eine der folgenden Bedingungen: bestätigter Myokardinfarkt, klinisch relevante koronare Eingefäßerkrankung mit $\geq 50\%$ Stenose, koronare Mehrgefäßerkrankung, instabile Angina Pectoris mit angiografischem Nachweis einer koronaren Herzerkrankung, ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankung mit klinischer relevanter Durchblutungsstörung, siehe Studienprotokoll, Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2117-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.

Weiterhin liegt für Liraglutid der Rapid Report des IQWiG zur kardiovaskulären Langzeitstudie LEADER vor. Auf Basis der Vorteile von Liraglutid bei kardiovaskulären Endpunkten kam der G-BA zum Schluss, dass Liraglutid im vorliegenden Anwendungsgebiet zusätzlich zu Humaninsulin als zweckmäßig anzusehen ist für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren⁷. Eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung wurde dabei gemäß Einschlusskriterien der Studie LEADER operationalisiert als mindestens eine der folgenden Bedingungen: bestätigter Myokardinfarkt, bestätigter Schlaganfall oder transitorische Attacke, klinisch relevante arterielle Verschlusskrankung bzw. Revaskularisation, koronare Herzkrankheit, bestätigte instabile Angina Pectoris, chronische Niereninsuffizienz ($eGFR \leq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) oder chronische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse II oder III), siehe Studienprotokoll, Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, *N Engl J Med* 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.

Folglich wird als zweckmäßige Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzucker unter Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff und einem der in Steglujan[®] enthaltenen Einzelwirkstoffe nicht ausreichend gesenkt werden kann, die Kombination aus Metformin und Humaninsulin, oder die Kombinationen von Empagliflozin bzw. Liraglutid mit Humaninsulin, diese nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung³, bestimmt.

Eine Mehrfachkombination mit drei oder mehr blutzuckersenkenden Wirkstoffen wird aufgrund der schlechten Steuerbarkeit und einem erhöhtem Risiko für Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen kritisch diskutiert, so dass in dieser

⁴ UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352(9131):854-865.

⁵ Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359(15):1577-1589.

⁶ UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352(9131):837-853.

⁷ Insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker.

Therapiesituation eine Insulintherapie gegebenenfalls in Kombination mit Metformin, mit Empagliflozin³ oder mit Liraglutid³ indiziert ist. Sofern Metformin, Empagliflozin³ und Liraglutid³ gemäß der Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind und eine Kombination mit Insulin nicht infrage kommt, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen fehlen bislang Langzeitsicherheitsdaten, diese werden daher im vorliegenden Bewertungsverfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt.

Für Insulin-Analoga bestehen nach derzeitigem allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse weder ein Vor- noch ein Nachteil gegenüber Humaninsulin, es liegen jedoch keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich harter Endpunkte zu Insulin-Analoga vor. Bei der Nutzenbewertung wird ebenfalls Evidenz aus Studien berücksichtigt, in denen Insulin-Analoga eingesetzt wurden, sofern die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit Insulin-Analoga auf Humaninsulin gegeben ist. Der Zulassungsstatus der Insulinanaloga ist zu berücksichtigen. Studienergebnisse sind auf mögliche Effektmodifikationen durch die Art der eingesetzten Insuline zu untersuchen, sofern die Studien sowohl mit Humaninsulin als auch mit Insulinanaloga durchgeführt wurden. Beim Kostenvergleich sind jedoch die Therapiekosten für Humaninsulin zu berücksichtigen, da dies als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurde.

Das Fortführen einer(s) unzureichenden Therapie(-schemas) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Es wird vorausgesetzt, dass bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung der jeweiligen Komorbiditäten (wie Hypertonie, Dyslipoproteinämien, KHK u.a.), insbesondere durch Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker, unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Erkrankung des Diabetes mellitus Typ 2, durchgeführt wird.

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 Ertugliflozin/Sitagliptin wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin, hier Metformin und/oder Sulfonylharnstoff und Ertugliflozin oder Sitagliptin) nicht ausreichend kontrolliert sind, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Es wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine randomisierten kontrollierten Studien (RCT) vorgelegt, die einen direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

Der pharmazeutische Unternehmer zieht für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Zulassungsstudie VERTIS SITA 2 für einen indirekten Vergleich heran. Diese Studie untersuchte bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 die zusätzliche Gabe von Ertugliflozin zu der Vortherapie, bestehend aus einer stabilen Dosis von Metformin (≥ 1500 mg/Tag) und Sitagliptin (100 mg/Tag), die keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erzielte. Die Patienten wiesen dabei einen HbA1c-Wert von $\geq 7,0$ % bis $\leq 10,5$ % auf und wurden in einem 1:1:1 Verhältnis randomisiert (5 mg Ertugliflozin, 15 mg Ertugliflozin oder Placebo, jeweils

zusätzlich zu Metformin und Sitagliptin). Die Studiendauer betrug 52 Wochen. Auf Seiten des Brückenkomparators (Metformin plus Sitagliptin) identifiziert der pharmazeutische Unternehmer jedoch keine relevante Studie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Studie VERTIS SITA 2 wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da diese keine geeigneten Daten enthält, die einen direkten Vergleich von Ertugliflozin/Sitagliptin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erlauben. Für einen indirekten Vergleich wurden keine relevanten Studien mit dem Brückenkomparator identifiziert, die für die Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wären.

In der Gesamtschau liegen damit keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Ertugliflozin/Sitagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Die Datenlage hinsichtlich der publizierten Literatur zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland ist trotz der Bedeutung der Erkrankung beschränkt und heterogen.

Die Wirkstoffkombination Ertugliflozin/Sitagliptin ist bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zusätzlich zu Diät und Bewegung zugelassen, deren Blutzucker unter Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff und einem der in Steglujan® enthaltenen Einzelwirkstoffen nicht ausreichend gesenkt werden kann, und bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Ertugliflozin und Sitagliptin in Form von einzelnen Tabletten behandelt werden². Für die Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Steglujan® werden daher erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 berücksichtigt, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogene IQVIA-Disease-Analyzer-Studie⁸, in der Daten einer Stichprobe von Diabetes mellitus Typ 2 Patienten analysiert werden, die im Zeitraum Januar 2016 bis Juni 2017 von niedergelassenen Ärzten in Deutschland behandelt wurden, ist aus mehreren Gründen mit Unsicherheiten behaftet. Es ist nicht nachvollziehbar, wie der Umrechnungsfaktor für die Hochrechnung der Ärzte in der Stichprobe im Verhältnis zur Gesamtzahl der Ärzte im untersuchten Zeitraum und das Ärztehopping im Detail bestimmt wurden. Des Weiteren kann die Repräsentativität der Stichprobe nicht abschließend beurteilt werden, da genauere Angaben zu den Charakteristika der Ärzte und Patienten fehlen.

Aufgrund der Unsicherheiten der vom pharmazeutischen Unternehmer berechneten Patientenzahlen werden diese für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen. Der G-BA legt für den vorliegenden Beschluss dieselben Patientenzahlen zugrunde, wie für den vorangegangenen Beschluss nach § 35a SGB V zu Insulin glargin/Lixisenatid in der entsprechenden Patientengruppe⁹. Hierbei werden für die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ausschließlich die Patienten berücksichtigt, die bereits mehr als zwei orale Antidiabetika erhalten haben. Da in dieser Therapiesituation eine basalunterstützte orale Therapie auch indiziert sein kann, werden hier auch die Patienten berücksichtigt, die eine

⁸ IQVIA (IMS HEALTH GmbH & Co. OHG). Methodenbeschreibung – Bestimmung der GKV-Zielpopulationen für definierte Sitagliptin Kombinationen. 2017.

⁹ Die Spanne der Patientenzahlen ergibt sich aus den Angaben zu Insulin glargin/Lixisenatid, Beschluss vom 16. August 2018 (Patientengruppe a) „Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die durch die Behandlung mit mindestens zwei blutzuckersenkenden Arzneimitteln (ausschließlich orale, inklusive Metformin) nicht ausreichend kontrolliert sind“).

basalunterstützte orale Therapie erhalten. Eine mögliche Überschätzung der Patientenzahlen kann nicht ausgeschlossen werden, da darunter auch Patienten umfasst sein können, die eine basalunterstützte orale Therapie erhalten und mit dieser aber nicht ausreichend eingestellt sind. Diese Patienten wären in der Regel einer anderen Therapiesituation¹⁰ zuzuordnen, werden im vorliegenden Beschluss jedoch nicht explizit betrachtet. Des Weiteren blieb bei der Bestimmung der Patientenzahlen die Einschränkung unberücksichtigt, dass Steglujan nur eingesetzt werden kann, wenn der Blutzucker mit Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff und einem der in Steglujan enthaltenen Einzelwirkstoffe nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Die angegebene Patientenzahl umfasst somit auch Patienten, die mit anderen oralen Antidiabetika vorbehandelt wurden und ist dennoch als hinreichende Näherung zu betrachten. Aufgrund der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zu Diabetes mellitus Typ 2 ist die Angabe der Anzahl von ca. 326.100 – 341.100 Patienten mit Unsicherheiten behaftet.

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 Steglujan® (Wirkstoffkombination: Ertugliflozin/Sitagliptin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. Oktober 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004313/WC500246992.pdf

Die Anwendung von DPP4-Inhibitoren (u.a. Sitagliptin) wurde mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert. Die Patienten sollten über charakteristische Symptome einer akuten Pankreatitis informiert und die Therapie ggf. geändert werden.

Insgesamt ist die derzeitige Datenlage hinsichtlich Pankreaskarzinome nicht eindeutig^{11,12}. Im Hinblick auf das Fehlen einer abschließenden Bewertung des Risikos dieser Substanzklasse für Pankreaskarzinome bzw. Pankreasschädigungen wird eine erhöhte Überwachung der Patienten bezüglich Pankreaserkrankungen empfohlen und in Verdachtsfällen sollte auf eine DPP4-Inhibitor-basierte Therapie verzichtet werden.

¹⁰ Patienten, die durch die Behandlung mit Insulin (ggf. mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel) nicht ausreichend kontrolliert sind.

¹¹ https://cordis.europa.eu/result/rcn/183717_de.html [Zugriff: 23.10.2018]

¹² <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/201703/112.pdf> [Zugriff: 23.10.2018]

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2018).

Behandlungsdauer und Verbrauch

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten (TAB), Einzeldosen (ED), Einheiten (E.) bzw. I.E.¹³ ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Auf die gesonderte Darstellung der ggf. erforderlichen Titrationsphasen wurde verzichtet, da es sich bei der antidiabetischen Therapie um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und die Titration patientenindividuell erfolgt.

Die Angaben zur Behandlungsdauer und zur Dosierung wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen.

Für Ertugliflozin/Sitagliptin ist eine einmal tägliche Anwendung vorgesehen. Die Anfangsdosis beträgt 5 mg Ertugliflozin und 100 mg Sitagliptin. Die empfohlene Tagesdosis beträgt 15 mg Ertugliflozin und 100 mg Sitagliptin.

Für Metformin werden Anfangsdosierungen von 500 mg oder 850 mg zwei- bis dreimal täglich empfohlen, jedoch sind Dosissteigerungen auf bis zu 3.000 mg Metformin täglich möglich; die Gesamttagesdosis wird in der Regel auf 2 - 3 Dosen verteilt. Für die Kostendarstellung wird deshalb eine Wirkstärke von 1.000 mg Metformin/Tablette zugrunde gelegt.

Die tägliche Anfangsdosis von Liraglutid beträgt 0,6 mg; nach einer Woche wird diese auf 1,2 mg erhöht. Laut Fachinformation können Patienten ggf. von einer weiteren Erhöhung der Dosis von 1,2 mg auf 1,8 mg profitieren. Die entsprechende Dosis von Liraglutid wird täglich subkutan injiziert (Fertipen).

Für Empagliflozin wird eine Anfangsdosierung von 10 mg einmal täglich als Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin empfohlen. Bei unzureichender Stoffwechseleinstellung kann die Dosis auf 25 mg einmal täglich erhöht werden. Für die Kostendarstellung werden daher beide Wirkstärken berücksichtigt.

Für die Insulintherapie ist eine Vielzahl an verschiedenen Insulindosierschemata möglich. Zudem ist gemäß dem verwendeten Insulindosierschema die Menge an Insulin und die Applikationshäufigkeit individuell entsprechend der körperlichen Aktivität und der Lebensweise des Patienten abzustimmen. Um eine Vergleichbarkeit der Kosten zu gewährleisten, sind für die Darstellung der Behandlungsdauer und Dosierung vereinfachte Annahmen getroffen worden. In der Tabelle „Behandlungsdauer“ ist der Behandlungsmodus für Humaninsulin (NPH-Insulin bzw. Mischinsulin) als „1 - 2 x täglich“ dargestellt, auch wenn die Applikationshäufigkeit bei den einzelnen Patienten abweichen kann. Gemäß Fachinformation¹⁴ liegt der durchschnittliche Insulinbedarf oft bei 0,5 - 1,0 I.E. pro kg Körpergewicht pro Tag. Der basale Insulin-Tagesbedarf liegt in der Regel bei 40 - 60 % des Insulin-Tagesbedarfs, der restliche Bedarf wird entsprechend über mahlzeitabhängiges Bolusinsulin gedeckt. Bei der Berechnung des Bolusinsulin-Verbrauchs wird von drei Hauptmahlzeiten ausgegangen. Diese Angaben wurden der Berechnung der Dosis Insulin pro Patient zugrunde gelegt.

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zugrunde.

¹³ I.E. = Internationale Einheit.

¹⁴ Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand: April 2018.

Für das Körpergewicht wird deshalb ein durchschnittliches Körpergewicht von 77,0 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“ angenommen¹⁵.

Folglich bleiben Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern sowie der Sachverhalt, dass das Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 über dem Durchschnittswert von 77,0 kg liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ertugliflozin/Sitagliptin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1-2 x täglich	365	1	365
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	kontinuierlich, 1-2 x täglich	365	1	365
Kombinationspartner zu Humaninsulin				
Empagliflozin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Liraglutid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Metformin	kontinuierlich, 2-3 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ertugliflozin/Sitagliptin	5 mg/100 mg bzw. 15 mg/100 mg	5 mg / 100 mg bzw. 15 mg / 100 mg	365	365 x 5 mg / 100 mg - 365 x 15 mg / 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Humaninsulin (NPH-Insulin) ¹⁶	100 I.E./ml	38,50 bis 77 I.E.	365	14052,5 I.E. - 28105 I.E.
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) ¹⁶	100 I.E./ml	38,50 bis 77 I.E.	365	14052,5 I.E.- 28105 I.E.
Kombinationspartner zu Humaninsulin				

¹⁵ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden, 02.08.2018. Mikrozensus 2017: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. [Zugriff: 13.09.2018]. https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile

¹⁶ Durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 - 1 I.E./kg KG/Tag; Bezug: 77 kg Körpergewicht (KG) („Mikrozensus 2017“¹⁵).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Empagliflozin	10 mg bzw. 25 mg	10 mg bzw. 25 mg	365	365 x 10 mg - 365 x 25 mg
Liraglutid	6 mg / ml ¹⁷	1,2 mg bzw. 1,8 mg	365	365 x 1,2 mg oder 365 x 1,8 mg
Metformin	1.000 mg	1.000 mg - 3.000 mg	365	365 – 1095 x 1.000 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ertugliflozin/Sitagliptin	98 FTA	326,93 €	1,77 €	17,49 €	307,67 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Humaninsulin 100 I.E. (NPH) ¹⁸	3000 I.E.	89,64 €	1,77 €	6,22 €	81,65 €
Konventionelle Insulintherapie 100 I.E. (Mischinsulin) ¹⁸	3000 I.E.	89,64 €	1,77 €	6,22 €	81,65 €
Kombinationspartner zu Humaninsulin					
Empagliflozin (10 mg bzw. 25 mg)	100 FTA	192,34 €	1,77 €	10,04 €	180,53 €
Liraglutid	100-150 ED	570,64 €	1,77 €	30,99 €	537,88 €
Metformin (1000 mg) ¹⁸	180 FTA	18,78 €	1,77 €	0,62 €	16,39 €
Abkürzungen: ED = Einzeldosen; I.E. = Internationale Einheiten; FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 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 Fach- oder Gebrauchsinformation 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

¹⁷ Jeder Fertigpen enthält gemäß Fachinformation 18 mg Liraglutid in 3 ml Lösung, entsprechend 10 – 15 Einzeldosen. Es sind Packungen mit 2, 5 und 10 Fertigpens erhältlich.

¹⁸ Festbetrag

über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Es wird davon ausgegangen, dass bei stabiler Stoffwechsellage Blutglukoseselbstkontrollen 1 - 3 Mal täglich durchgeführt werden. Aufgrund der selektivvertraglichen Vereinbarungen zu Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln werden die entsprechenden Kosten auf Grundlage der jeweils preisgünstigsten Packung erhoben und auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene ausgewiesen.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/Packung ¹⁹	Anzahl	Verbrauch/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Humaninsulin (NPH-Insulin) sowie Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	Blutzucker-teststreifen	17,90 €	1 – 3 x täglich	365 – 1.095
	Lanzetten	3,90 €	1 – 3 x täglich	365 – 1.095
	Einmal-nadeln	16,90 €	1 – 2 x täglich	365 – 730

Sonstige GKV-Leistungen:

Keine

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 20. Dezember 2016, eingegangen am 21. Dezember 2016, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 21. Februar 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 24. Februar 2017 statt.

Nach Erteilung der Zulassung von Ertugliflozin/Sitagliptin durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) am 23. März 2018 fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten/beantragten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Juni 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie erneut festgelegt.

Am 9. Mai 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ertugliflozin/Sitagliptin beim G-BA eingereicht.

¹⁹ Anzahl Teststreifen/Packung = 50 St.; Anzahl Lanzetten/Packung = 200 St.; Anzahl Einmalnadeln/Packung = 100 St.; Darstellung der jeweils preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe, Stand: 15. Oktober 2018.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 11. Mai 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 Ertugliflozin/Sitagliptin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 10. August 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. August 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. September 2018.

Am 6. September 2018 wurde dem G-BA vom IQWiG eine neue Version der Dossierbewertung des IQWiG übermittelt. Diese Version 1.1 vom 6. September 2018 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 10. August 2018 und wurde der AG § 35a in ihrer Sitzung am 18. September 2018 zur Kenntnis gegeben. Das Bewertungsergebnis wurde durch die Änderungen in Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0 nicht beeinflusst.

Die mündliche Anhörung fand am 24. September 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 23. Oktober 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. November 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	21. Februar 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	30. Mai 2018	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Erteilung der Zulassung
Unterausschuss Arzneimittel	12. Juni 2018	Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	18. September 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. September 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	2. Oktober 2018 16. Oktober 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens

Unterausschuss Arzneimittel	23. Oktober 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. November 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. November 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken