

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ingenolmebutat (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse)

Vom 21. Februar 2019

### Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
	2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	3
	2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ingenolmebutat (Picato®) gemäß Fachinformation .....	3
	2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	3
	2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	5
	2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses.....	9
	2.1.5 Kurzfassung der Bewertung.....	10
	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
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekosten</b> .....	<b>14</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>14</b>

## **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 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für Ingenolmebutat ist der 1. September 2018. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 4 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 4 VerfO am 31. August 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Nachdem der Wirkstoff Ingenolmebutat erstmalig zum 15. Januar 2013 mit dem vorliegenden Anwendungsgebiet in Verkehr gebracht worden ist, hatte der G-BA eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu diesem Wirkstoff durchgeführt. Mit Beschluss vom 4. Juli 2013 hatte der G-BA als Ergebnis der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ingenolmebutat gemäß § 35a SGB V festgestellt, dass für Ingenolmebutat zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist. Der pharmazeutische Unternehmer hatte aufgrund nicht vorhandener direkt vergleichender Studien einen indirekten Vergleich von Ingenolmebutat mit Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel mit dem Brückenkomparator Vehikelgel bzw. isolierte Vergleiche einzelner Studienarme aus unterschiedlichen Studien (nicht adjustierter indirekter Vergleich) durchgeführt. Aus den vorgelegten Daten ließen sich keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten, insbesondere vor

dem Hintergrund, dass die Vergleichbarkeit der Wirksamkeit der Vehikelgele nicht gegeben war.

In seiner Sitzung am 21. Juni 2018 hatte der G-BA beschlossen, einem Antrag des pharmazeutischen Unternehmers auf erneute Nutzenbewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse nach § 35a Absatz 5 SGB V stattzugeben.

Die Stattgabe des Antrags ist mit der Maßgabe verbunden worden, dass die erneute Nutzenbewertung auf Grundlage einer dem aktuell allgemein anerkannten Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechenden Datenlage unter Einbeziehung der Studie LP0041-1120 (RCT Ingenolmebutat 0,015 % vs. Diclofenac-Hyaluronsäure 3 %) durchgeführt wird.

Mit Beschluss vom 21. Juni 2018 wurde der pharmazeutische Unternehmer aufgefordert, innerhalb von drei Monaten nach Zustellung des Bescheides zu Ziffer I. die für die Nutzenbewertung erforderlichen Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 SGB V vorzulegen.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Dezember 2018 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 Ingenolmebutat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Ingenolmebutat 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 Ingenolmebutat (Picato®) gemäß Fachinformation**

Picato® ist indiziert für die topische Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen bei Erwachsenen.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ingenolmebutat zur topischen Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen bei Erwachsenen ist:

- Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3%) oder 5 Fluorouracil (5 FU) in der topischen Anwendung oder (chirurgische) Kryotherapie bei der Behandlung von Einzelläsionen

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. 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 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:

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

zu 1. Im Anwendungsgebiet für die Behandlung von aktinischen Keratosen grundsätzlich zugelassene Wirkstoffe:

- 5-Fluorouracil (5-FU) (topisch)
- Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel

Im Anwendungsgebiet teilweise zugelassene Arzneimittel:

- 5-Fluorouracil plus Salicylsäure (topisch),
- Imiquimod
- Aminolevulinsäure und Methylaminolevulinat (im Rahmen einer photodynamischen Therapie (PDT))

zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet bei aktinischer Keratose grundsätzlich die Kryotherapie, die Kürettage, die chirurgische Exzision und das chemische Peeling in Betracht.

zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegt ein Beschluss des G-BA vor:

- Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Ingenolmebutat vom 24. Juli 2013.

zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Zur topischen Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen bei Erwachsenen stehen entsprechend dem jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet 5-Fluorouracil (topisch) und Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (topisch) zur Verfügung. Weitere Arzneimittel mit den Wirkstoffen 5-Fluorouracil plus Salicylsäure (topisch), Imiquimod sowie Aminolevulinsäure und Methylaminolevulinat (im Rahmen einer photodynamischen Therapie (PDT)) besitzen nur eine teilweise Übereinstimmung im Anwendungsgebiet. Zudem ist die photodynamische Therapie in dieser Indikation nicht zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erbringbar.

In Abwägung der Kriterien zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach der Verfahrensordnung des G-BA Kapitel 5 § 6 wurde zur topischen Anwendung 5-

Fluorouracil, Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %) oder die (chirurgische) Kryotherapie bei Einzelläsionen als relevant angesehen. In der Betrachtung der Evidenzlage wurde 5-Fluorouracil aufgrund vorhandener Studien zur Bestimmung von Rezidivraten tendenziell besser bewertet als Diclofenac-Hyaluronsäure. Dem gegenüberzustellen ist das erhöhte Nebenwirkungspotential von 5-Fluorouracil im Vergleich zu Diclofenac-Hyaluronsäure Gel (3 %). Zudem betrachtet der G-BA auch die (chirurgische) Kryotherapie bei Einzelläsionen als nicht-medikamentöse Option bei der Behandlung der aktinischen Keratose in der praktischen Anwendung als eine gleichermaßen zweckmäßige Therapieoption.

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 Ingenolmebutat wie folgt bewertet:

Da es sich bei Picato® um zwei Arzneimittel mit unterschiedlichen, zugelassenen Indikationen und Dosierungen handelt, die jeweils eine gezielte, topische Therapie verschiedener Ausprägungen der nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen vorsehen, wird in der vorliegenden Nutzenbewertung eine Unterteilung nach Lokalisation der Läsionen und entsprechender Patientenpopulation vorgenommen.

#### **a) Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen im Gesicht und/oder auf der Kopfhaut**

Für erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen im Gesicht und/oder auf der Kopfhaut liegt für Ingenolmebutat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Diclofenac-Hyaluronsäure ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen vor.

Begründung:

Der Bewertung liegen die Ergebnisse der Studie LP0041-1120 zugrunde. Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische, zweiarmige Parallelgruppenstudie, in der eine topische Behandlung mit Ingenolmebutat gegenüber einer topischen Therapie mit Diclofenac-Hyaluronsäure untersucht wurde. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit 4 bis 8 nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen klinisch typischen, sichtbaren und diskreten aktinischen Keratosen innerhalb einer 25 cm<sup>2</sup> großen Behandlungsfläche im Gesicht oder auf der Kopfhaut. Insgesamt wurden 502 Patienten randomisiert einer topischen Behandlung mit Ingenolmebutat (n = 255) oder Diclofenac-Hyaluronsäure (n = 247) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Studienzentrum und anatomischer Lage der Läsionen (Gesicht oder Kopfhaut).

Während der Studiendauer von 120 Tagen (17 Wochen) haben die Patienten im Ingenolmebutat-Arm abhängig vom Ansprechen auf die Therapie zu Woche 8 jeweils ein oder zwei Ingenolmebutat-Behandlungszyklen erhalten, während Patienten im Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm je einen Behandlungszyklus durchliefen. Entsprechend der Angaben in der jeweiligen Fachinformation sollte Ingenolmebutat einmal täglich an drei aufeinanderfolgenden Tagen bzw. im Vergleichsarm Diclofenac-Hyaluronsäure zweimal täglich für 90 Tage auf die zu behandelnde Hautoberfläche aufgetragen werden. Patienten des Ingenolmebutat-Arms, bei denen zu Woche 8 keine vollständige Rückbildung der

Läsionen vorlag, wurden im Anschluss in einem zweiten Zyklus mit Ingenolmebutat weiterbehandelt. In der Studie wurde als primärer Endpunkt die vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen nach einem Behandlungszyklus erhoben; dieser wurde im Ingenolmebutat-Arm der Studie primär zu Woche 8 und im Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm zu Woche 17 beurteilt. Des Weiteren wurden die Gesamtmortalität sowie Endpunkte der Kategorie Morbidität und Nebenwirkungen zu Woche 8 und Woche 17 erfasst. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird primär auf die Ergebnisse der Studie zu Woche 17 abgestellt und die ausschließlich für den Ingenolmebutat-Arm zu Woche 8 erhobenen Daten ggf. ergänzend mit abgebildet.

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Patientengruppe a

#### **Mortalität**

In der vorgelegten Studie sind im Ingenolmebutat-Arm keine Todesfälle aufgetreten, während im Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm 2 Ereignisse aufgetreten sind. Es zeigt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### **Morbidität**

##### *Vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen*

Die vollständige Rückbildung der sichtbaren Läsionen stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Für die Bewertung des Endpunkts wird die Operationalisierung über den Anteil der Patienten, bei denen am Ende der gesamten Studienbeobachtung zu Woche 17 (und im Ingenolmebutat-Arm unabhängig von der erhaltenen Anzahl an Behandlungszyklen) keine Läsionen bzw. keine klinischen Anzeichen von aktinischen Keratosen sichtbar waren, herangezogen. Für den Endpunkt vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen zeigt sich zum Zeitpunkt 17 Wochen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ingenolmebutat gegenüber der Vergleichsbehandlung mit Diclofenac-Hyaluronsäure: unter Ingenolmebutat zeigten 45,1% der Patienten zu Woche 17 eine vollständige Rückbildung, während unter Diclofenac-Hyaluronsäure dies bei 23,5% der Patienten eintrat [RR: 1,92; 95%-KI [1,48; 2,50];  $p < 0,001$ ].

Bezüglich der Interpretierbarkeit des Ergebnisses sind Limitationen zu berücksichtigen. So entwickelten 26 % der Patienten des Ingenolmebutat-Arms, welche zu Woche 8 läsionsfrei waren, innerhalb von 8 Wochen erneut Läsionen. Dies zeigt, dass für einen Anteil der Patienten keine dauerhafte bzw. längerfristige Läsionsfreiheit erreicht wurde. Für die Patienten unter Diclofenac-Hyaluronsäure-Therapie liegen weder zum Auftreten von Läsionen zwischen Woche 8 und Woche 17, noch zu Rezidiven nach Woche 17 Daten vor, da weder eine Visite zu Woche 8, noch eine Nachbeobachtung über das Studienende hinaus (a priori) geplant waren. Auch bleibt insgesamt sowohl für die Patienten im Ingenolmebutat- als auch im Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm unklar, bei wie vielen Patienten es nach Woche 17 zu weiteren Rezidiven oder Läsionen kam. Die Nachhaltigkeit des Effektes kann daher nicht abschließend beurteilt werden. Auch sollte bei der Interpretation berücksichtigt werden, dass der optimale therapeutische Effekt von Diclofenac-Hyaluronsäure gegebenenfalls erst nach 120 Tagen (d. h. mit Beendigung der Studie) eintritt.

Die ergänzend dargestellten Ergebnisse zur weiteren Operationalisierung des Endpunkts u.a. über die vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen zu Woche 8 im Ingenolmebutat-

Arm ermöglichen keine vergleichenden Aussagen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Diclofenac-Hyaluronsäure, da zu Woche 8 keine Studienvsiste/Endpunkterhebung im Diclofenac-Hyaluronsäure-Arm vorgesehen war.

#### *Plattenepithelkarzinom der Haut*

Die aktinische Keratose ist als Präkanzerose eine Erkrankung mit einem Risiko für die Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen. Die Behandlung der aktinischen Keratose erfolgt insbesondere auch mit dem Ziel, langfristig das Auftreten von Plattenepithelzellkarzinomen zu verringern. Die vorgelegte Studie adressiert diese relevante Fragestellung nicht. Somit liegen für den patientenrelevanten Endpunkt „Plattenepithelkarzinom der Haut“ insgesamt keine verwertbaren Daten vor. Die Daten aus der Studiendokumentation sind sowohl aufgrund fehlender Langzeitbeobachtungen über 17 Wochen hinaus, als auch aufgrund unzureichender Informationen über die Lokalisation der Plattenepithelkarzinome für die Nutzenbewertung nicht interpretierbar.

Die Erfassung der Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen aus der aktinischen Keratose ist relevant und wäre damit für die Beurteilung des Zusatznutzens von Ingenolmebutat gegenüber Diclofenac-Hyaluronsäure von besonderer Bedeutung gewesen.

#### *Partielle Abheilung, Reduktion (prozentuale Veränderung) der Anzahl der Läsionen*

Die Endpunkte „partielle Abheilung“ - definiert als die Rückbildung von  $\geq 75\%$  der Läsionen in der Behandlungsfläche - sowie „prozentuale Veränderung in der Anzahl der Läsionen“ messen eine partielle Rückbildung der aktinischen Keratosen. Für die Nutzenbewertung wird für diese beiden Endpunkte (analog zu Endpunkt vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen) jeweils die Auswertung des Vergleichs für Ingenolmebutat zu Woche 17 unabhängig von der Anzahl der Behandlungszyklen gegenüber Diclofenac-Hyaluronsäure zu Woche 17 berücksichtigt. Es zeigt sich sowohl für den Endpunkt „partielles Abheilen“ als auch für den Endpunkt „Reduktion (prozentuale Veränderung) der Anzahl der Läsionen“ jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ingenolmebutat. Ungeachtet dessen erlauben diese Endpunkte keine Rückschlüsse auf die konkreten Auswirkungen verbleibender sichtbarer Läsionen für die betroffenen Patienten. Es bleibt offen, welche Bedeutung eine partielle Rückbildung für das Risiko der Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms hat. Für den Endpunkt „partielle Abheilung“ ist zudem die Rationale für die gewählte Schwelle von 75 % abgeheilter Läsionen unklar. Insgesamt ist die Bedeutung der Ergebnisse für die beiden Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung unklar.

In Konsequenz aus den genannten Einschränkungen wird der vorhandene, patientenrelevante Vorteil von Ingenolmebutat gegenüber Diclofenac-Hyaluronsäure in der Nutzenkategorie Morbidität im Ausmaß als nicht-quantifizierbar eingeschätzt.

#### **Lebensqualität**

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie LP0041-1120 nicht erhoben.

#### **Nebenwirkungen**

##### *SUE, Abbruch wegen UE*

Für den Endpunkt SUE zeigt sich zu Woche 17 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ingenolmebutat im Vergleich zu Diclofenac-Hyaluronsäure. Die Ergebnisse für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UE sind aufgrund der unterschiedlichen

Applikationsdauern von Ingenolmebutat (3 Tage) gegenüber Diclofenac-Hyaluronsäure (90 Tage) nicht verwertbar.

#### *Reaktion an der Applikationsstelle*

Für den Endpunkt Reaktion an der Applikationsstelle zeigt sich zu Woche 17 ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ingenolmebutat und Diclofenac-Hyaluronsäure.

#### Gesamtbewertung für Patientenpopulation a

Für erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen auf der Kopfhaut und/oder im Gesicht liegen Auswertungen aus der randomisierten, offenen RCT LP0041-1120 vor. Aus dieser Studie liegen Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.

Zusammenfassend zeigen sich in der Endpunktkategorien Mortalität sowie Nebenwirkungen keine statistisch signifikanten Vor- oder Nachteile für Ingenolmebutat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Diclofenac-Hyaluronsäure.

In der Kategorie der Morbidität fehlen Daten zum patientenrelevanten Auftreten von Plattenepithelkarzinomen. Ungeachtet dessen zeigt sich im Endpunkt vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen zu Woche 17 ein statistisch signifikanter Vorteil von Ingenolmebutat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Diclofenac-Hyaluronsäure. Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.

Demnach ergeben sich für erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen im Gesicht und/oder auf der Kopfhaut in den Endpunktkategorie Morbidität für Ingenolmebutat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Diclofenac-Hyaluronsäure im Rahmen der Studie ausschließlich positive Effekte im Endpunkt „vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen“. Dem stehen keine negativen Ergebnisse aus anderen Kategorien gegenüber.

Aufgrund fehlender Langzeitbeobachtungen kann weder die Nachhaltigkeit des positiven Effekts, noch die potentiellen Auswirkungen der topischen Therapie auf die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen beurteilt werden.

In der Gesamtschau werden die Effekte von Ingenolmebutat deshalb in der hier abgebildeten Population mit aktinischer Keratose im Gesicht und/oder auf der Kopfhaut unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar eingestuft. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Mit der LP0041-1120-Studie liegt für die Bewertung des Zusatznutzens eine randomisierte, offene Phase-IV-Studie vor. Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene für die vorgelegte Studie LP0041-1120 als niedrig bewertet. Während auf Endpunktebene für die Gesamtmortalität und für die SUE ein niedriges Verzerrungspotential vorliegt, wird für die Morbiditätsendpunkte „vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen zu Woche 17“, „partielle Abheilungsrate“ sowie „Reduktion (prozentuale Veränderung) der Anzahl der Läsionen“ u.a. aufgrund des offenen Studiendesigns, der kurzen Studiendauer und der unklaren Verblindung bei der Endpunkterhebung das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.



Die beschriebenen Unsicherheiten rechtfertigen in der Gesamtschau eine Einstufung der Aussagesicherheit auf einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

b) Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen an Stamm und/oder Extremitäten

Für erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen an Stamm und/oder Extremitäten ist der Zusatznutzen für Ingenolmebutat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Für die von der Zulassung umfasste Patientenpopulation erwachsener Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen an Stamm und/oder Extremitäten wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer topischen Therapie mit Ingenolmebutat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

#### **2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses**

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Ingenolmebutat findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ingenolmebutat für erwachsene Patienten zur topischen Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der RCT LP0041-1120 vor.

Die im Rahmen dieses Nutzenbewertungsverfahrens vorgelegten Auswertungen lassen aufgrund fehlender Langzeitdaten zu allen patientenrelevanten Morbiditätsendpunkten der Studie und insbesondere zum Auftreten von Plattenepithelkarzinomen und der vollständigen Rückbildung sichtbarer Läsionen eine abschließende Bewertung des Zusatznutzens für Ingenolmebutat nicht mit hinreichender Sicherheit zu.

Ohne Langzeitdaten sind weder die Nachhaltigkeit des positiven Effekts (vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen) noch die potentiellen Auswirkungen der topischen Therapie auf das Entstehen von Plattenepithelkarzinomen oder neuen Läsionen beurteilbar.

Der G-BA erachtet es als sachgerecht, den Beschluss über den Zusatznutzen von Ingenolmebutat zu befristen. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sind zur Beurteilung der Nachhaltigkeit der Effekte im Dossier Langzeitdaten zu patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere zum Auftreten von Plattenepithelkarzinomen und zur vollständigen Rückbildung von Läsionen vorzulegen. Der G-BA erachtet hierfür eine Frist von drei Jahren als angemessen.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Ingenolmebutat aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 VerfO) durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

Gemäß § 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Ingenolmebutat erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein erneutes Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Ingenolmebutat im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

### **2.1.5 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Ingenolmebutat im Anwendungsgebiet „zur topischen Behandlung von nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen bei Erwachsenen“ aufgrund eines Antrages des pharmazeutischen Unternehmers wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse nach § 14 VerfO.

Für die Nutzenbewertung wurden aufgrund der Zulassung von zwei unterschiedlichen Arzneimitteln mit verschiedenen Dosierungen zwei Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen im Gesicht und/oder auf der Kopfhaut  
und
- b) Erwachsene Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen an Stamm und/oder Extremitäten

#### Patientengruppe a

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %) oder 5-Fluorouracil (5-FU) in der topischen Anwendung oder (chirurgische) Kryotherapie bei der Behandlung von Einzelläsionen bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die 17-wöchige RCT LP0041-1120 vor, in der Ingenolmebutat mit Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel verglichen wurden.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich im Endpunkt „vollständige Rückbildung sichtbarer Läsionen“ ein signifikanter Vorteil von Ingenolmebutat gegenüber Diclofenac-Hyaluronsäure. Für die Nutzenkategorie Morbidität ergibt sich aufgrund relevanter Unsicherheiten – u.a. fehlende Langzeitdaten zur vollständigen Rückbildung von Läsionen, keine Erhebung von Daten zur Entstehung von Plattenepithelkarzinomen – ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen. In den Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden topischen Behandlungen. Die Lebensqualität wurde nicht erhoben. Aufgrund der Kürze der Studie von 17 Wochen sowie des offenen Studiendesigns verbleiben weitere Unsicherheiten.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Ingenolmebutat gegenüber Diclofenac-Hyaluronsäure festgestellt und der Beschluss aufgrund fehlender Langzeitdaten zur Entstehung von Plattenepithelkarzinomen auf drei Jahre befristet.

#### Patientengruppe b

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel (3 %) oder 5-Fluorouracil (5-FU) in der topischen Anwendung oder (chirurgische) Kryotherapie bei der Behandlung von Einzelläsionen bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten vor. In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen

von Ingenolmebutat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese Patientengruppe nicht belegt.

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

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Patientenzahlen dem Beschluss zugrunde. Die dort angegebene Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung, ist jedoch mit Unsicherheiten versehen. Die Festlegung der Untergrenze erfolgt analog zum Erstbeschluss unter der Annahme, dass der Anteil der Patienten mit nicht-hyperkeratotischen, nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen an allen erwachsenen Patienten mit aktinischen Keratosen ca. 80 % beträgt, während die Obergrenze einen Anteil von 90 % abbildet.

## 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 Picato® (Wirkstoff: Ingenolmebutat) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. Januar 2019):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/picato-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/picato-epar-product-information_de.pdf)

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2019).

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Behandlungszyklus angenommen. Dabei bleibt unberücksichtigt, dass gegebenenfalls die Behandlung früher aufgrund eines Nicht-Ansprechens oder aufgrund von Unverträglichkeit abgebrochen wird. Die Abbruch-kriterien entsprechend der Fachinformation der einzelnen Wirkstoffe sind bei der Anwendung der Arzneimittel zu berücksichtigen.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Patientenpopulation a				
Ingenolmebutat (Picato®), topisch 150µg/g Gel	1 Behandlungszyklus von je 3 aufeinanderfolgenden Tagen; 1 x täglich	1	3	3

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Patientenpopulation b				
Ingenolmebutat (Picato®), topisch 500µg/g Gel	1 Behandlungszyklus von je 2 aufeinanderfolgenden Tagen; 1 x täglich	1	2	2
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a und b				
Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel 3 %, topisch	1 Behandlungszyklus von 60 bis 90 aufeinanderfolgenden Tagen; 2 x täglich	1	60 – 90	60 - 90
5-Fluorouracil 5 %, topisch	1 Behandlungszyklus von 14 bis 28 aufeinanderfolgenden Tagen; 2 x täglich	1	14 – 28	14 – 28
(chirurgische) Kryotherapie	keine Angabe möglich			

Laut Fachinformation wird die Behandlung mittels Ingenolmebutat (Picato®) sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel 3 % oder 5-Fluorouracil 5 % in Form von Behandlungszyklen topisch durchgeführt.

Picato® (150µg/g) ist für die Behandlung von aktinischen Keratosen im Gesicht und Kopfhaut zugelassen; die Behandlung erfolgt an 3 aufeinanderfolgenden Tagen jeweils einmal täglich. Im Gegensatz dazu ist Picato® (500µg/g) für die Behandlung von aktinischen Keratosen an Stamm und Extremitäten vorgesehen; behandelt werden diese an 2 aufeinanderfolgenden Tagen jeweils einmal täglich. Für ein Behandlungsareal von 25 cm<sup>2</sup> kommt jeweils der Inhalt einer kompletten Tube zum Einsatz. Laut Fachinformation muss an jedem Behandlungstag je eine neue Tube pro Behandlungsareal von 25 cm<sup>2</sup> angebrochen werden (unabhängig von der Wirkstärke 500µg/g oder 150µg/g). Für Picato® (500µg/g bzw. 150µg/g) stehen keine klinischen Daten zu mehr als zwei Behandlungszyklen von je 2 (Wirkstärke 500µg/g) bzw. 3 (Wirkstärke 150µg/g) aufeinanderfolgenden Tagen zur Verfügung.

Die Behandlung der aktinischen Keratose mit Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel 3 % ist in der Regel über einen Zeitraum von 60 bis 90 Tagen zweimal täglich mit je 0,5 g Gel vorgesehen; analog kommt laut Fachinformation 5-Fluorouracil 5 % zweimal täglich gewöhnlich über 2 bis 4 Wochen zum Einsatz. Die Fachinformationen von 5-Fluorouracil 5 % Creme und Diclofenac-Hyaluronsäure 3 % Gel enthalten keine Angaben hinsichtlich der Wiederholung eines Behandlungszyklus-

Die Anwendung von Picato®, 5-Fluorouracil 5 % Creme sowie Diclofenac-Hyaluronsäure 3 % Gel erfolgt topisch. Die Größe des Behandlungsareals richtet sich nach der Ausbreitung der aktinischen Keratose. Die Jahrestherapiekosten pro Patient werden standardisiert für ein Behandlungsareal von 25 cm<sup>2</sup> und einen Behandlungszyklus pro Jahr angegeben. Die

Behandlung größerer bzw. mehrerer Areale oder die Durchführung mehrerer Behandlungszyklen gemäß den jeweiligen Fachinformationen bleibt davon unberührt.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung (pro 25cm <sup>2</sup> Behandlungsareal)	Dosis/ Patient/ Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel					
Patientenpopulation a					
Ingenolmebutat (Picato®), topisch 150 µg/g	70 µg	70 µg	0,47 g Gel	3	3 Tuben à 0,47 g
Patientenpopulation b					
Ingenolmebutat (Picato®), topisch 500 µg/g	235 µg	235 µg	0,47 g Gel	2	2 Tuben à 0,47 g
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a und b					
Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel 3 %, topisch	2 x 15-mg	30 mg	1 g Gel	60	1 Tube à 90 g
				90	1 Tube à 90 g
5-Fluorouracil Creme 5%, topisch	2 x 25 mg	50 mg	1 g Creme	14	1 Tube à 20 g
				28	2 Tuben à 20 g
(chirurgische) Kryotherapie	keine Angabe möglich				

Kosten:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Patientenpopulation a					
Ingenolmebutat 150 µg/g	3 Tuben à 0,47 g	96,33 €	1,77 €	0,00 €	94,56 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Patientenpopulation b					
Ingenolmebutat 500 µg/g	2 Tuben à 0,47 g	96,33 €	1,77 €	0,00 €	94,56 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a und b					
Diclofenac-Hyaluronsäure-Gel 30 mg /g	1 Tube à 90 g	94,70 €	1,77 €	3,97 €	88,96 €
5-Fluorouracil 50 mg /g	1 Tube à 20 g	56,03 €	1,77 €	2,49 €	51,77 €
(chirurgische) Kryotherapie <sup>2</sup>	keine Angabe möglich				

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2019

#### 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.

### **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 23. Juli 2014, eingegangen am 25. Juli 2014, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in

<sup>2</sup> Die Kryotherapie ist mit der Versicherten-/Grundpauschale abgegolten.

seiner Sitzung am 23. September 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 25. September 2014 statt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. September 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestätigt.

Am 31. August 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 4 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ingenolmebutat beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 3. September 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 Ingenolmebutat beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. November 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. Dezember 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. Dezember 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 7. Januar 2019 statt.

Mit Schreiben vom 7. Januar 2019 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 29. Januar 2019 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. Februar 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Februar 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	23. September 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. September 2018	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Stattgabe des Antrags nach §14
Unterausschuss Arzneimittel	11. September 2018	Bestätigung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. Januar 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. Januar 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen

AG § 35a	15. Januar 2019 22. Januar 2019 5. Februar 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Februar 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Februar 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 21. Februar 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken