

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 - Vildagliptin**

Vom 21. Mai 2015

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
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 folgende Angaben enthalten müssen:

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Mit Beschluss vom 1. Oktober 2013 hatte der G-BA als Ergebnis der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Vildagliptin (u.a. in oraler Zweifachkombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff) gemäß § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V festgestellt, dass für Vildagliptin in Zweifachkombination mit einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffes unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist, ein Zusatznutzen gegenüber der am 11. September 2012 vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin) nicht belegt ist. Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie bestehend aus Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff, wenn der Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffes unzureichend eingestellt ist und Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin in

Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) bzw. ggf. Therapie nur mit Humaninsulin) geeignet gewesen wäre.

In seiner Sitzung am 6. November 2014 hatte der G-BA beschlossen, einem Antrag des pharmazeutischen Unternehmers auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 5 SGB V i.V.m 5. Kap. § 14 VerfO stattzugeben. Mit Beschluss vom 6. November 2014 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 i.V.m Abs. 5 SGB V vorzulegen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. November 2014 das abschließende Dossier für eine erneute Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Vildagliptin in oraler Zweifach-Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffes unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist, fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. März 2015 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 Vildagliptin in einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffes unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist, 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 Vildagliptin 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

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation von Vildagliptin (Galvus[®], Jalra[®], Xiliarx[®]; Stand: November 2014):

Galvus[®]/ Jalra[®]/Xiliarx[®] ist angezeigt zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2

Als Monotherapie bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend therapiert sind und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist.

In einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie mit

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- Metformin bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist,
- einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist,
- einem Thiazolidindion bei Patienten mit ungenügender Blutzuckereinstellung, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet ist.

In einer oralen Dreifach-Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.

Vildagliptin ist auch für die Anwendung in Kombination mit Insulin indiziert (mit oder ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer stabilen Insulindosis zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen.

Gemäß Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 6. November 2014 zu dem am 26. September 2014 eingegangenen Antrag eines pharmazeutischen Unternehmers auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 5 SGB V bezieht sich der Beschluss ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet (folgende Patientenpopulation):

In einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

(Hinweis: ggf. nur Therapie mit Humaninsulin)

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

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

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

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

1. Sulfonylharnstoffe, Metformin und Humaninsulin sind für die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika (u.a. weitere Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (Gliptine), α -Glucosidase-Hemmer (z.B. Acarbose), SGLT-2-Inhibitoren (Dapagliflozin, Canagliflozin, Empagliflozin), Pioglitazon und Glinide) sowie Inkretinmimetika. In der vorliegenden Zulassungskonstellation von Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff ist die Anwendung von Metformin ungeeignet, folglich ist Metformin als mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht zu ziehen.

2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

Zu oralen Antidiabetika liegen Beschlüsse des G-BA vor. Insbesondere sind hier die Therapiehinweise zu Sitagliptin und Vildagliptin zu nennen (Beschlüsse vom 10.04.2008 und 18.12.2008). In den Therapiehinweisen wird ausgeführt, dass Metformin und Sulfonylharnstoffe vor dem Hintergrund des nachgewiesenen Langzeitnutzens bei günstigen Kosten die zu bevorzugenden Therapiestrategien sind. Für Sulfonylharnstoffe und Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt².

3. Weiterhin liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V für die jeweilige Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff zu Linagliptin (Beschluss vom 21.02.2013: Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Dapagliflozin (Beschluss vom 06.06.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Lixisenatid (Beschluss vom 05.09.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Vildagliptin und Vildagliptin/Metformin (Beschlüsse vom 01.10.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Sitagliptin und Sitagliptin/Metformin (Beschlüsse vom 01.10.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Dapagliflozin/Metformin (Beschluss vom 07.08.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Saxagliptin (Beschluss vom 01.10.2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Canagliflozin (Beschluss vom 04.09.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Insulin degludec (Beschluss vom 16.10.2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Empagliflozin (Beschluss vom 05.02.2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt), Canagliflozin/Metformin (Beschluss vom 05.02.2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt) sowie für Albiglutid (Beschluss vom 19.03.2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt) vor.

Aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone (AM-Richtlinie, Anlage III) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wird diese Wirkstoffgruppe bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

4. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Sulfonylharnstoffe zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Es kommen die Wirkstoffe Glibenclamid oder Glimepirid infrage, die vom G-BA für die Bestimmung der

² 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.

zweckmäßigen Vergleichstherapie als äquivalent eingestuft werden. Die anderen verfügbaren Sulfonylharnstoffe spielen bei den Verordnungen nur eine untergeordnete Rolle. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt. Für die Kombination mit Sulfonylharnstoffen ist Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid), ggf. Humaninsulin allein, daher die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Vildagliptin in einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist, wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid), ggf. Therapie nur mit Humaninsulin) ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens von Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid), ggf. Therapie nur mit Humaninsulin) die randomisierte, offene Studie LAF237ADE08 (BENEFIT) vorgelegt, in der die Kombination von Vildagliptin mit dem Sulfonylharnstoff Glimepirid im Verhältnis zu Humaninsulin (NPH-Insulin) in Kombination mit Glimepirid untersucht wurde.

In der Studie LAF237ADE08 wurden erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und einer Kontraindikation oder Intoleranz gegenüber Metformin untersucht, die trotz einer Behandlung mit einem Sulfonylharnstoff über mindestens 12 Wochen keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht haben und den Wirkstoff Glimepirid in stabiler Dosis von 4 mg täglich oder im Falle von Unverträglichkeit in der höchsten verträglichen Dosis (bis maximal 4 mg Glimepirid) erhielten. Während der gesamten Studiendauer sollten die Patienten ihre jeweilige Glimepirid-Dosis unverändert fortführen. Die Anwendung weiterer Antidiabetika war nicht erlaubt.

Eine nicht ausreichende Blutzuckerkontrolle wurde definiert als HbA1c-Wert $\geq 7,0\%$; eingeschlossen wurden Patienten mit einem HbA1c-Wert von $7,0\%$ bis $\leq 8,5\%$. Etwa die Hälfte der Studienteilnehmer hatte einen HbA1c-Ausgangswert von maximal $7,60\%$. Es wurden 162 Patienten im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme zu Vildagliptin (N=83³) zusätzlich zu Glimepirid bzw. NPH-Insulin zusätzlich zu Glimepirid (N=79) randomisiert. Die Studiendauer betrug 24 Wochen. Nach der Randomisierung erhielten die

³ In der Gesamtpopulation, die der Auswertung zugrunde lag (FAS), sind 82 Patienten enthalten. Ein Patient wurde randomisiert, verstarb aber vor Behandlungsbeginn und wurde nicht in die Auswertungen aufgenommen.

Patienten entweder 50 mg/Tag Vildagliptin oder NPH-Insulin in einer Anfangsdosierung von 0,3 bis 0,4 IE/kg Körpergewicht/Tag, abhängig vom Body-Mass-Index. Dosiserhöhungen des NPH-Insulins in Abhängigkeit vom Nüchternblutglukosewert (>100 mg/dl) waren nach 2 und 4 Wochen Behandlung vorgesehen, im Anschluss lag die Häufigkeit der Dosisanpassung im Ermessen des Prüfarztes. Die Entscheidung zur Dosiserhöhung (Erhöhung der Insulindosis um 2 bis 8 IE/Tag in Abhängigkeit vom Nüchternblutglukosewert⁴) wurde bei der Visite daran ausgerichtet, ob der innerhalb der letzten 2 aufeinanderfolgenden Tage gemessene höchste Nüchternblutzuckerwert mehr als 100 mg/dl betrug und unter der zuletzt angewandten Insulindosis keine Hypoglykämie-Symptome aufgetreten und kein Nüchternblutglukosewert von ≤50 mg/dl gemessen wurde. Bei schweren oder wiederkehrenden Hypoglykämien konnte die Dosis nach Entscheidung des Prüfarztes reduziert werden.

Die Anpassung der Insulindosierung war somit starr an der Vorgabe eines normnahen Blutzuckerzielwerts (Nüchternblutzuckerwert ≤100 mg/dl) ausgerichtet und eine der üblichen Versorgungspraxis entsprechende ausreichende Flexibilität des Arztes - auch bei angestrebter Normoglykämie - zur individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung hinsichtlich des Blutzuckerzielwertes in der Studie LAF237ADE08 nicht erkennbar. Üblicherweise wird die Insulindosierung vom Arzt entsprechend den Bedürfnissen des Patienten unter Abwägung von Nutzen und Risiken (wie Hypoglykämien) und unter Berücksichtigung von Alter, Komorbiditäten und weiteren Faktoren festgesetzt^{6,5}.

Darüber hinaus lag der in der Anfangsphase der Studie gewählte Nüchtern-Blutglukosewert von >100 mg/dl, ab dem eine Dosiserhöhung des NPH-Insulins vorgegeben war, bereits im unteren Zielwert-Bereich, der in Leitlinien empfohlen wird⁶. Bereits bei etwas höheren Werten, die somit ebenfalls noch im Zielwert-Bereich liegen, konnte eine Dosiserhöhung erfolgen.

Der HbA1c-Wert lag zu Studienbeginn bei 7,0 bis 8,5 %, bei ca. 50 % der Patienten bei maximal 7,6 %. Somit lag der HbA1c-Wert für einen Teil der Studienpopulation bereits zu Studienbeginn in dem laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridor für die Therapieeinstellung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2⁶.

Es erscheint daher nach heutigen Erkenntnissen fraglich, ob für einen Teil der Patienten eine derartige Therapieintensivierung, insbesondere hinsichtlich des straffen Titrationsschemas des NPH-Insulins anstelle einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung, wie in der Fachinformation vorgesehen, und unter Berücksichtigung des Alters der Patienten (60% der Patienten > 65 Jahre), angezeigt war.

Im Vergleichsarm wurde unter NPH-Insulin der mittlere HbA1c-Wert zu beiden Erhebungszeitpunkten (12 Wochen und 24 Wochen) deutlich stärker abgesenkt als im Vildagliptinarm. Die HbA1c-Mittelwertdifferenz der Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert zwischen beiden Behandlungsarmen beträgt nach 12 Wochen 0,27 [0,03; 0,51] und nach 24 Wochen 0,32 [0,06; 0,58] Prozentpunkte. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die in der Studie LAF237ADE08 beobachtete deutlich stärkere Absenkung des mittleren HbA1c-Wertes im Vergleichsarm (NPH-Insulin + Glimperid) gegenüber dem Interventionsarm (Vildagliptin + Glimperid), durch die intensive Titration des NPH-Insulins

⁴ 2 IE /Tag (> 100 mg/ dl - ≤ 120 mg/dl) oder 4 IE/Tag (> 120 mg/ dl - ≤ 140 mg/dl) oder 6 IE/Tag (> 140 mg/ dl - ≤ 160 mg/dl) oder 8 IE/Tag (> 160 mg/dl)

⁵ Fachinformation Huminsulin

⁶ Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 1. 2013.

bedingt ist und zu einer Verzerrung der beobachteten Effekte der Studie, insbesondere zu den Hypoglykämien, führt.

Da insgesamt jedoch ein zulassungskonformer Einsatz der Wirkstoffe erfolgte, wird die Studie LAF237ADE08 zur Bewertung eines Zusatznutzens von Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff – unter Berücksichtigung der genannten methodischen Mängel und der sich daraus ergebenden Unsicherheiten – herangezogen.

Zu den Ergebnissen der Studie:

Mortalität und Morbidität

Ergebnisse zur Gesamtmortalität ließen sich nur aus den Angaben zu (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen ((S)UE) ableiten.

In der Studie wurde kein Endpunkt zu mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen erhoben. Die Studie war zudem hinsichtlich Patientenzahl und Studiendauer nicht darauf ausgelegt, einen Vorteil von Vildagliptin in Kombination mit Glimepirid gegenüber NPH-Insulin in Kombination mit bzgl. dieser patientenrelevanten Endpunkte zu belegen.

Die Ergebnisse zur Mortalität können vor dem Hintergrund der Planung des Endpunktes als Sicherheits-Endpunkt (somit keine Adjudizierung durch ein unabhängiges Endpunktkomitee), der geringen Anzahl an Ereignissen (kein Ereignis im Vildagliptinarm (N=82), 1 Ereignis im Vergleichsarm (N=79) sowie insbesondere der relativ kurzen Beobachtungsdauer (24 Wochen) nicht abschließend bewertet werden. Langzeitdaten zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen für Vildagliptin (in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff) nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.

In der Studie wurde eine Gewichtsreduktion (Mittelwertdifferenz = -0,47, 95 %-KI [-1,68; -0,73], $p = 0,437$) beobachtet. Der Stellenwert bzw. die Auswirkung dieser beobachteten Gewichtsreduktion im Langzeitverlauf insbesondere hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit ist jedoch unklar.

Es liegen daher für die Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität, insbesondere für die bei Diabetes mellitus Typ 2 entscheidenden kardio- und zerebrovaskulären Komplikationen, keine aussagekräftigen Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid) vor.

Lebensqualität

Es lagen keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von Vildagliptin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glimepirid) lässt sich somit aus den vorgelegten Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht ableiten.

Nebenwirkungen

Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier dargestellten hypoglykämischen Ereignisse, die allein auf einer Beschreibung der Symptome durch den Patienten ohne eine

bestätigte erniedrigte Blutzuckermessung beruhen bzw. gemessene asymptomatische Plasmaglukose-Werte $< 71 \text{ mg/dl}^7$, sind nicht ausreichend valide. Nicht symptomatische Blutzuckerabweichungen stellen nicht per se einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Für die Nutzenbewertung sind daher die hypoglykämischen Ereignisse relevant, die beide Kriterien (Auftreten von charakteristischen Symptomen einer Hypoglykämie zusammen mit einer bestätigten erniedrigten Blutzuckermessung) berücksichtigen.

In der Studie LAF237ADE08 traten im Vildagliptin-Arm symptomatische, bestätigte Hypoglykämien (Plasmaglukosewert $< 71 \text{ mg/dl}^8$) gegenüber dem Insulin-Arm zwar seltener auf (6 (7,3 %) vs. 11 (13,9 %); RR = 0,53, 95 %-KI [0,20; 1,35], $p = 0,182$), der Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant. Zudem ist zu beachten, dass das Auftreten von Hypoglykämien mit dem Ausmaß der Blutzuckersenkung korreliert. Wie bereits ausgeführt, wurde mit einer Dosiserhöhung des NPH-Insulins ab einem Blutglukose-Wert, der bereits im unteren anzustrebenden Bereich liegt ($> 100 \text{ mg/dl}$ Blutglukose), eine intensive blutzuckersenkende Therapie ohne die übliche individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung verfolgt, die mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko für einen Teil der Patienten verbunden sein kann⁹. Bereits bei etwas höheren Werten, die somit noch im Zielwert-Bereich liegen, konnte eine Dosiserhöhung erfolgen. Dementsprechend war ein schnelleres und deutlicheres Absinken des HbA1c-Wertes im Insulin-Arm zu beobachten (HbA1c-Mittelwertdifferenz der Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert zwischen den Behandlungsarmen in Woche 12 = 0,27 % sowie in Woche 24 0,32 %). Im Vildagliptin-Arm waren keine Interventionen in Abhängigkeit vom Blutzuckerwert vorgesehen, auch nicht bei Erreichen unbefriedigender Nüchtern-Blutzuckerwerte, die oberhalb des empfohlenen Zielwert-Bereiches lagen. Zwar trat auch im Vildagliptin-Arm eine Senkung der HbA1c-Werte ein; diese war im Vergleich zum Insulin-Arm jedoch deutlich geringer ausgeprägt.

Es ist anzunehmen, dass die stärker ausgeprägte Blutzuckersenkung und damit das vermehrte Auftreten von Hypoglykämien insbesondere im Vergleichsarm (NPH-Insulin + Glimperid) nicht allein auf die verwendeten Wirkstoffe, sondern auch auf die intensive blutzuckersenkende Therapie ohne die übliche individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung mit NPH-Insulin der Studie zurückzuführen ist.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzlich im Dossier dargestellte Auswertung der Subpopulation der Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert $\geq 7,5 \%$, die aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers generell als behandlungsbedürftig anzusehen ist, ist nicht geeignet, die bestehenden Unsicherheiten auszuräumen, da sich auch für diese Teilpopulation ein deutlicher Unterschied bei der Änderung des mittleren HbA1c-Werts zwischen den Studienarmen zeigt, der sogar noch deutlicher ausgeprägt ist (nach 12 Wochen: 0,33 %, nach 24 Wochen: 0,38 %) als in der Gesamtpopulation der Studie LAF237ADE08. Zudem zeigte sich kein Hinweis auf eine Effektmodifikation für die Subgruppen mit einem HbA1c-Ausgangswert $\geq 7,5 \%$ versus $< 7,5 \%$.

Der Verlauf schwerer Hypoglykämien ließ sich aus den vorgelegten Daten nicht ableiten, da die in der Studie verwendete Operationalisierung nicht geeignet war, schwere

⁷ Endpunkte *Inzidenz von bestätigten hypoglykämischen Ereignissen; Inzidenz von symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen; Jährliche Rate an bestätigten hypoglykämischen Ereignissen; Jährliche Rate an symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen.*

⁸ entspricht etwa 64 mg/dl Blutglukose

⁹ Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 1. 2013.

Hypoglykämien von nicht schweren Hypoglykämien mit ausreichender Sicherheit voneinander abzugrenzen bzw. tatsächlich nur schwere Hypoglykämien zu erfassen. Gleichzeitig wurden auch hypoglykämische Ereignisse erfasst, die nicht mit schwerwiegenden Symptomen (wie neurologische Ausfälle, Koma) oder medizinischen Maßnahmen (z.B. Glukoseinfusion) verbunden waren. In der Studie ist jedoch zu diesem Endpunkt kein Ereignis aufgetreten.

Ebenso ist der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier dargestellte Endpunkt „Jährliche Rate an hypoglykämischen Ereignissen, die symptomatisch und bestätigt sind“ nicht für eine Bewertung des Zusatznutzens von Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet, da von einer hohen Verzerrung dieser Ergebnisse auszugehen ist. So betrug die Studiendauer insgesamt nur 24 Wochen und eine Extrapolation der Daten aus einer 24-wöchigen Studie auf 1 Jahr wäre nur dann sachgerecht, wenn eine gleichmäßige Verteilung dieser Ereignisse über den gesamten Zeitraum gegeben ist; dies ist aber in der Studie LAF237ADE08 nicht der Fall. Zudem wurden selektiv hypoglykämische Ereignisse (symptomatisch und bestätigt) der 24-wöchigen Studie auf 1 Jahr hochgerechnet, für andere (unerwünschte) Ereignisse wurden die jährlichen Raten dagegen nicht berichtet.

Insgesamt ist eine valide Bewertung der Ergebnisse zu symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien sowie zu schweren Hypoglykämien auf Basis dieser Daten nicht möglich.

Hinsichtlich der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse sowie Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse zeigten sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Langzeitdaten zum Gesamtüberleben, zur kardiovaskulären Sicherheit und zum generellen Sicherheitsprofil liegen für Vildagliptin (in Kombination mit Sulfonylharnstoff) nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich. Ein Zusatznutzen von Vildagliptin in Kombination mit Sulfonylharnstoff bezüglich der Vermeidung von Nebenwirkungen (schwerwiegende/schwere/nicht-schwere bestätigte Hypoglykämien, Gesamtrate (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse) lässt sich daher insgesamt nicht ableiten.

Fazit:

In der Gesamtschau kommt der G-BA somit auf Basis der Studie LAF237ADE08 insbesondere aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten bezüglich der straffen Therapieintensivierung mit NPH-Insulin im Vergleichsarm, fehlender Langzeitdaten zu kardiovaskulären Endpunkten und zur Sicherheit sowie der Tatsache, dass auch unbeachtet dessen bei keinem der patientenrelevanten Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem Vildagliptin- und dem Vergleichsarm besteht, zu dem Ergebnis, dass kein Zusatznutzen von Vildagliptin in Kombination mit Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin in Kombination mit Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid oder Glimperid); ggf. Therapie nur mit Humaninsulin), festgestellt wird.

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. Insbesondere zu Teilpopulationen in der Therapiekaskade der Diabetestherapie fehlen valide publizierte Daten, weshalb Patientenzahlen zum Teil lediglich geschätzt werden können.

Der G-BA berücksichtigt die in bereits getroffenen Beschlüssen nach § 35a SGB V für Antidiabetika angegebene Patientenzahl der entsprechenden Therapiesituation.

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 Galvus[®]; Jalra[®]; Xiliarx[®] (Wirkstoff: Vildagliptin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 12. März 2015):

Galvus[®]:

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000771/WC500020327.pdf

Jalra[®]:

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001048/WC500038241.pdf

Xiliarx[®]:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001051/WC500057684.pdf

Nach Markteinführung wurden im Rahmen der Spontanberichterstattung Fälle von akuter Pankreatitis als Nebenwirkung von Vildagliptin gemeldet. Die Patienten sollen über charakteristische Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden.

In einer Stellungnahme der EMA wird hinsichtlich Pankreaskarzinomen in Zusammenhang mit einer GLP-1-basierten Therapie (u.a. Vildagliptin) ausgeführt, dass die klinischen Daten zwar nicht auf ein erhöhtes Risiko dieser Substanzen hinweisen, eine abschließende Bewertung des Risikos aufgrund der kurzen Studiendauer und der geringen Fallzahlen jedoch nicht vorgenommen werden kann.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2015).

Verbrauch:

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten / I.E. 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 die Kombination Vildagliptin plus Sulfonylharnstoff beträgt gemäß Fachinformation von Vildagliptin¹⁰ die empfohlene Dosis 50 mg einmal täglich morgens.

Die Therapie mit Glibenclamid soll mit 1,75 - 3 mg begonnen und bei unzureichender Stoffwechseleinstellung auf bis zu 10,5 mg Glibenclamid pro Tag erhöht werden. Es wird für die Berechnung eine Wirkstärke von 3,5 mg zu Grunde gelegt, da mit dieser Dosierung alle laut Fachinformation empfohlenen Dosierungen abgedeckt werden können.

Die Therapie mit Glimpirid in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika soll mit einer niedrigen Anfangsdosis begonnen und in Abhängigkeit von der anzustrebenden Stoffwechsellage schrittweise bis zur maximal verträglichen Tagesdosis erhöht werden. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg.

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 als „kontinuierlich, 1 - 2 x täglich“ dargestellt, auch wenn die Applikationshäufigkeit bei den einzelnen Patienten abweichen kann. Gemäß Fachinformation¹¹ liegt der durchschnittliche Insulinbedarf oft bei 0,5 - 1,0 I.E. pro kg Körpergewicht pro Tag. 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 zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb ein durchschnittliches Körpergewicht von 76,3 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“ angenommen. 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 76,3 kg liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

¹⁰ Fachinformation Vildagliptin (Galvus®; Stand: November 2014)

¹¹ Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand: Dezember 2013

Kosten:

Bei der Berechnung der Therapiekosten wurde für die Wirkstoffe Glibenclamid, Glimepirid sowie Humaninsulin (NPH-Insulin/Mischinsulin) jeweils der Festbetrag zugrunde gelegt.

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V, erhoben.

Für die Kombination eines Sulfonylharnstoffes (Glibenclamid oder Glimepirid) mit Insulin wurde bei den Kosten für die Insulintherapie die Kosten für Humaninsulin basal NPH zugrunde gelegt.

Ggf. ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie. Hier wurden die Kosten einer konventionellen Insulintherapie mit Mischinsulinen (also einer Humaninsulin-Zubereitung in einem bestimmten Mischungsverhältnis von 30 % Normalinsulin zu 70 % Basalinsulin) zugrunde gelegt.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Für die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden 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. Regelmäßige Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer diabetologischen Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

Die Kosten für Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln werden nur bei insulinpflichtigen Diabetikern berücksichtigt. Für nicht insulinpflichtige Diabetiker mit Diabetes mellitus Typ 2 gilt eine Verordnungseinschränkung von Harn- und Blutzuckerteststreifen, weshalb bei Patienten, die nicht mit Insulin behandelt werden, diese nicht berücksichtigt wurden.

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.

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 22. August 2014, eingegangen am 25. August 2014, einen Antrag auf erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a SGBV gestellt. Mit Schreiben vom 23. September 2014, eingegangen am 26. September 2014, hat der pharmazeutische Unternehmer mitgeteilt, dass der Antrag vom 22. August 2014 auch eine Beantragung mit Wirkung vom 1. Oktober 2014 umfasst. Der Antrag wurde vom Unterausschuss „Arzneimittel“ in der Sitzung am 28. Oktober 2014 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert. Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. November 2014 über den Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach § 35 a Abs. 5 SGB V beschlossen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 11. November 2014 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 28. November 2014 eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 3. Dezember 2014 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 Vildagliptin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 26. Februar 2015 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. März 2015 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. März 2015.

Die mündliche Anhörung fand am 7. April 2015 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 28. April 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Mai 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. Oktober 2014	Beratung über den Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach § 35 a Abs. 5 SGB V
Plenum	6. November 2014	Beschlussfassung über den Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach § 35 a Abs. 5 SGB V
Unterausschuss Arzneimittel	19. Dezember 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers

AG § 35a	31. März 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. April 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. April 2015 21. April 2015	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. April 2015	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Mai 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 21. Mai 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken