

# 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 -  
Aclidiniumbromid**

Vom 7. April 2016

## Inhalt

1. Rechtsgrundlage .....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	2
3. Bürokratiekosten .....	15
4. Verfahrensablauf .....	15

## **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 21. März 2013 hatte der G-BA als Ergebnis der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Acclidiniumbromid gemäß § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist. Es wurden keine Studien vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet gewesen wären und auch der zusätzlich eingereichte indirekte Vergleich gegenüber Tiotropiumbromid konnte nicht herangezogen werden.

In seiner Sitzung am 16. Juli 2015 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 16. Juli 2015 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 12. Oktober 2015 das abschließende Dossier für eine erneute Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Acclidiniumbromid als

bronchodilatatorische Dauertherapie bei Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Januar 2016 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 Acridiniumbromid 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 Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Acridiniumbromid 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

### Zugelassenes Anwendungsgebiet von Acridiniumbromid (Eklira<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup> / Bretaris<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup>) gemäß Fachinformation (Zulassung vom 20. Juli 2012):

Eklira<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup> / Bretaris<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup> wird als bronchodilatatorische Dauertherapie bei Erwachsenen mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) angewendet, um deren Symptome zu lindern.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Acridiniumbromid als bronchialerweiternde Dauertherapie bei erwachsenen Patienten mit chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) ist:

ab einem mittleren Schweregrad<sup>2</sup> ( $50 \% \leq FEV1^3 < 80 \%$  Soll):

- langwirksame Beta-2-Sympathomimetika oder langwirksame Anticholinergika (Tiotropium) oder die Kombination beider Wirkstoffklassen

bei darüberhinausgehenden Schweregraden ( $30 \% \leq FEV1 < 50 \%$  Soll bzw.  $FEV1 < 30 \%$  oder respiratorische Insuffizienz) mit  $\geq 2$  Exazerbationen pro Jahr:

- zusätzlich inhalative Corticosteroide (ICS)

---

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

<sup>2</sup> Diese Population enthält Patienten mit COPD-Schweregrad II (keine Einschränkung hinsichtlich der Anzahl an Exazerbationen) und Patienten mit COPD-Schweregraden  $\geq$  III mit  $< 2$  Exazerbationen pro Jahr.

<sup>3</sup> FEV1: expiratorische Einsekundenkapazität.

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

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

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

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

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

zu 1. Für die Behandlung von Patienten mit COPD grundsätzlich zugelassene Wirkstoffe:

- Selektive Beta-2-Sympathomimetika: Bambuterol, Clenbuterol, Fenoterol, Formoterol, Indacaterol, Salbutamol, Salmeterol, Terbutalin, Reproterol, Olodaterol
- Anticholinergika: Aclidinium, Glycopyrronium, Ipratropium, Tiotropium
- Corticosteroide: Beclometason, Budesonid, Fluticason, Methylprednisolon, Prednisolon, Prednison, Triamcinolon
- Xanthine: Aminophyllin, Theophyllin
- Phosphodiesterase-Inhibitoren: Roflumilast

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

zu 3. Es liegen im Anwendungsgebiet COPD folgende G-BA-Beschlüsse vor:

Es liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Aclidiniumbromid – Beschluss vom 21. März 2013 (Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: nicht belegt)
- Indacaterol/Glycopyrronium – Beschluss vom 8. Mai 2014 (Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten in Stufe II: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen; für Patienten in Stufe III mit 1 Exazerbation pro Jahr: Hinweis für einen geringen Zusatznutzen; für alle weiteren Patienten: Zusatznutzen ist nicht belegt)
- Umeclidinium/Vilanterol – Beschluss vom 8. Januar 2015 (Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: nicht belegt)
- Aclidiniumbromid/Formoterol – Beschluss vom 16. Juli 2015 (Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten in Stufe II: Hinweis für einen geringen Zusatznutzen; für Patienten in Stufe III mit 1 Exazerbation

pro Jahr: Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen; für alle weiteren Patienten: Zusatznutzen ist nicht belegt)

- Tiotropium/Olodaterol – Beschluss vom 4. Februar 2016 (Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten ab einem mittleren Schweregrad: Hinweis für einen geringen Zusatznutzen; für Patienten mit darüber hinausgehendem Schweregrad und  $\geq 2$  Exazerbationen pro Jahr: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen)

Mit folgenden Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V und über die Änderung in Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wurden Wirkstoffe in bestehende Festbetragsgruppen eingruppiert:

- Fluticasonfuroat / Vilanterol – Beschluss vom 20. März 2014
- Olodaterol – Beschluss vom 17. Juli 2014

Es liegt ein Beschluss des G-BA vom 16. Februar 2012 über Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patientinnen und Patienten mit chronischen obstruktiven Atemwegserkrankungen – Teil II: COPD vor.

Es liegt eine Nutzenbewertung des IQWiG zu Tiotropium (A05-18 vom 26. Juni 2012) bei COPD vor.

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Zur Behandlung der Patienten mit COPD stehen entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet und dem Schweregrad der Erkrankung diverse Wirkstoffklassen zur Verfügung.

Kurzwirksame inhalative Bronchodilatoren wie selektive Beta-2-Sympathomimetika oder Anticholinergika gehören zur Basistherapie in der Behandlung der COPD und werden in allen Therapiestufen nach Bedarf hauptsächlich zur kurzfristigen Symptombehandlung eingesetzt. Somit kommen diese Substanzen als alleinige Vergleichstherapie für das zur bronchialerweiternden Erhaltungstherapie zur Symptomlinderung kontinuierlich einzusetzenden Acridiniumbromid nicht in Betracht. Xanthine (insbesondere Theophyllin) haben im Vergleich zu Beta-2-Sympathomimetika und Anticholinergika schwach ausgeprägte bronchodilatatorische Effekte. Hinzu kommt die relativ geringe therapeutische Breite des Wirkstoffes. Gemäß Leitlinien wird eine Anwendung von Theophyllin erst nach Einsatz von Beta-2-Sympathomimetika und Anticholinergika empfohlen und kommt folglich nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage. Roflumilast ist gemäß Zulassung für Patienten mit schwerer COPD und chronischer Bronchitis sowie häufigen Exazerbationen in der Vergangenheit, begleitend zu einer bronchodilatatorischen Therapie, indiziert. Da im vorliegenden Fall nur ein kleiner Teil des Anwendungsgebietes umfasst ist, kommt Roflumilast als zweckmäßige Vergleichstherapie hier nicht in Betracht.

Es stehen für die Behandlung der COPD langwirksame Bronchodilatoren mit guter Evidenzlage zur Verfügung.

Sowohl für langwirksame selektive Beta-2-Sympathomimetika als auch für Tiotropium konnte in prospektiven randomisierten kontrollierten Studien eine Steigerung der Lebensqualität und Reduktion von Exazerbationen gezeigt werden. Aufgrund prospektiver randomisierter Studien, ihrer vergleichbaren Wirksamkeit, sowie ihres günstigen Nebenwirkungsprofils, werden diese Wirkstoffe gleichermaßen für die Therapie der COPD eingesetzt und stehen somit gleichwertig zur Auswahl bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Nach dem Beschluss des G-BA vom 17. Juli 2014 über eine Festbetragsgruppenbildung für die Wirkstoffklasse der langwirksamen selektiven Beta-2-Sympathomimetika (Beta-2-Sympathomimetika, inhalativ oral) können die darin enthaltenen Wirkstoffe Formoterol, Indacaterol, Olodaterol und Salmeterol als pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar angesehen werden.

Vor diesem Hintergrund, dass durch die Festbetragsgruppenbildung eine pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit der langwirksamen selektiven Beta-2-Sympathomimetika vorliegt, bestimmt der G-BA alle Vertreter der Festbetragsgruppe der langwirksamen selektiven Beta-2-Sympathomimetika (Beta-2-Sympathomimetika, inhalativ oral) als gleichermaßen zweckmäßig zur Behandlung der COPD. Diese Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erweitert die in der Beratung des pharmazeutischen Unternehmers übermittelte Position des G-BA insofern, als dass die in der Versorgung der Versicherten am häufigsten eingesetzten Wirkstoffe Salmeterol und Formoterol nicht als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt werden können.

Aus der Wirkstoffklasse der langwirksamen Anticholinergika wird Tiotropiumbromid als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt, weil es unter den Anticholinergika ein Standardmittel darstellt.

Inhalative Corticosteroide werden gemäß Leitlinien erst bei symptomatischer COPD – Patienten ab Schweregrad III ( $30\% \leq FEV_1 < 50\%$  Soll bzw.  $FEV_1 < 30\%$  oder respiratorische Insuffizienz) und einer erhöhten Exazerbationsrate (mindestens 2 pro Jahr) – empfohlen. Demnach ist der Einsatz dieser Arzneimittel für diese Patientengruppe Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Therapie der COPD erfolgt eskalierend und orientiert sich an einem Stufenschema, welches die Ausprägung der Symptomatik der Patienten und der respiratorischen Insuffizienz als diagnostisches Kriterium berücksichtigt. In der Dauertherapie werden langwirksame Beta-2-Sympathomimetika und/oder langwirksame Anticholinergika als Therapiestandard eingesetzt.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden die unterschiedlichen Therapiestufen der COPD berücksichtigt. Im vorliegenden Anwendungsgebiet von Acridiniumbromid liegt keine Einschränkung hinsichtlich der Schweregrade der COPD vor. Jedoch wird eine Behandlung mit Acridiniumbromid unter Berücksichtigung der empfohlenen Stufentherapie aufgrund der im zugelassenen Indikationsgebiet formulierten Anwendung erst ab Therapiestufe II indiziert sein. Folglich ist eine Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Therapiestufe I entbehrlich.

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 Acridiniumbromid wie folgt bewertet:

1. Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad ( $50\% \leq FEV_1^4 < 80\%$  Soll):

  - a. Patienten mit Schweregrad II ( $50\% \leq FEV_1 < 80\%$  Soll):  
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
  - b. Patienten mit Schweregrad III ( $30\% \leq FEV_1 < 50\%$  Soll) und  $< 2$  Exazerbationen pro Jahr:  
Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

---

<sup>4</sup> FEV<sub>1</sub>: expiratorische Einsekundenkapazität.

- c. Patienten mit Schweregrad IV (FEV1 < 30 % Soll oder respiratorische Insuffizienz) und < 2 Exazerbationen pro Jahr:  
Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

#### Begründung<sup>5</sup>:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Acridiniumbromid wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse der Studien ACLIFORM und AUGMENT vorgelegt. Beide Studien wurden bereits für die Bewertung des Zusatznutzens der Fixkombination von Acridiniumbromid mit Formoterol herangezogen.

Bei den Studien ACLIFORM und AUGMENT handelt es sich um zwei designgleiche, parallel durchgeführte doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Acridiniumbromid bzw. Acridiniumbromid in Kombination mit Formoterol. In die Studien wurden insgesamt 3 421 Patienten (ACLIFORM 1 729 Patienten, AUGMENT 1 692 Patienten) eingeschlossen und randomisiert jeweils 5 Behandlungsarmen zugeteilt, wobei für die vorliegende Nutzenbewertung die beiden Studienarme, in denen mit Acridiniumbromid bzw. mit Formoterol behandelt wurde, relevant sind.

Eine Behandlung mit inhalativen Corticosteroiden konnte in beiden Studien unabhängig vom Schweregrad und der Exazerbationshäufigkeit der Patienten als Begleittherapie fortgeführt werden. Da bei einem Großteil der Studienteilnehmer die Behandlung dadurch nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprach, wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Analysen von Teilpopulationen durchgeführt. Bewertungsrelevant sind aus der ACLIFORM-Studie 174 Patienten im Interventionsarm (Acridiniumbromid) und 187 Patienten im Vergleichsarm (Formoterol); aus der AUGMENT-Studie 190 Patienten im Interventionsarm und 197 Patienten im Vergleichsarm.

Die in die Studien eingeschlossenen Patienten mit mittlerer bis schwerer COPD ( $30\% \leq \text{FEV1} < 80\%$ ) mussten mindestens 40 Jahre alt sein und eine Raucherhistorie von mindestens 10 Packungsjahren aufweisen.

Primärer Endpunkt beider Studien war die Änderung des forcierten expiratorischen Volumens in einer Sekunde nach 24 Wochen gegenüber Studienbeginn. Darüber hinaus wurden unter anderem die COPD-Symptomatik, der Gesundheitszustand, die Anzahl an Exazerbationen, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Nebenwirkungen erhoben.

Die Patienten wurden in den Studien gemäß Protokoll 24 Wochen behandelt und für 2 Wochen nachbeobachtet. Für Patienten der AUGMENT-Studie war eine Aufnahme in die Verlängerungsstudie LAC-MD-36 möglich. Die Ergebnisse dieser Studie sind jedoch unter anderem aufgrund des Fehlens einer Auswertung der relevanten, mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelten, Teilpopulation für die vorliegende Bewertung nicht relevant und werden daher nicht herangezogen.

Das Verzerrungspotential der beiden bewertungsrelevanten Studien wird jeweils als niedrig eingestuft.

---

<sup>5</sup> Für Patienten mit Schweregrad II und Schweregrad III mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr. Für Patienten mit Schweregrad IV mit weniger als zwei Exazerbationen pro Jahr wurden keine Daten vorgelegt.

## Ausmaß des Zusatznutzens

### **Mortalität**

In beiden Studien traten nur sehr wenige Todesfälle auf. In der ACLIFORM-Studie trat im Vergleichsarm ein Todesfall auf, in der AUGMENT-Studie zwei Todesfälle. Der Unterschied zwischen den jeweiligen Studienarmen ist nicht statistisch signifikant.

Für die Endpunktkategorie Mortalität ist ein Zusatznutzen von Acridiniumbromid nicht belegt.

### **Morbidität**

#### *COPD-Symptome (TDI-Responder, E-RS Gesamtscore-Responder)*

Hinsichtlich der TDI-Responder (TDI: transition dyspnea index) und der E-RS Gesamtscore-Responder (E-RS: exacerbations of chronic pulmonary disease toll respiratory symptoms) lagen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen der Studien ACLIFORM und AUGMENT vor. Für beide Endpunkte konnte aufgrund der heterogenen Ergebnisse mit jeweils unterschiedlicher Effektrichtung keine metaanalytische Auswertung durchgeführt werden (Heterogenität:  $p = 0,144$  bzw.  $p = 0,138$ ). Gleiches gilt für die Responderanalyse der E-RS Subskala „Brustsymptome“ (Heterogenität:  $p = 0,055$ ).

Für die ER-S Subskalen „Atemlosigkeit“ sowie „Husten und Auswurf“ war der Unterschied zwischen den Interventionen weder in der ACLIFORM-Studie, der AUGMENT-Studie noch der gepoolten Auswertung statistisch signifikant.

#### *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde nur in der ACLIFORM-Studie mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D erhoben. Die Mittelwerte der ermittelten Änderung zwischen Studienbeginn und Studienende unterscheiden sich im Vergleich der relevanten Studienarmen nicht statistisch signifikant voneinander (Mittelwertdifferenz (MD):  $-0,66$ ; 95 %-KI:  $[-3,49; 2,17]$ ;  $p = 0,646$ ).

#### *Exazerbationen*

Der Endpunkt Exazerbationen geht als kombinierter Endpunkt, zusammengesetzt aus moderaten und schweren Exazerbationen, in die Bewertung ein. Eine Exazerbation war als eine über mindestens zwei Tage anhaltende Verschlechterung der respiratorischen Symptomatik definiert, die über die täglichen Schwankungen hinausging und eine Änderung der Therapie erforderlich machte. Eine schwere Exazerbation lag vor, wenn darüber hinaus eine Hospitalisierung des Patienten notwendig war.

In der ACLIFORM-Studie lag für den kombinierten Endpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Acridiniumbromid vor (Odds Ratio (OR):  $0,29$ ; 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI):  $[0,12; 0,71]$ ;  $p = 0,006$ ). In der AUGMENT-Studie war der Unterschied nicht signifikant (OR:  $0,91$ ; 95 %-KI:  $[0,52; 1,61]$ ;  $p$ -Wert =  $0,750$ ). In der Metaanalyse der beiden Studien zeigte sich eine nicht erklärte Heterogenität ohne gleichgerichtete Effekte, weswegen kein gemeinsamer Effektschätzer errechnet werden kann.

Für den Endpunkt Exazerbationen wurde in der Analyse der Subgruppen zudem ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal COPD-Schweregrad (Interaktion:  $0,028$ )

ermittelt. Für die Patientenpopulation mit Schweregrad II<sup>6</sup> ist der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nur in der ACLIFORM-Studie statistisch signifikant (OR: 0,35; 95 %-KI: [0,13; 0,95]; p-Wert = 0,039), nicht jedoch in der AUGMENT-Studie (OR: 1,45; 95 %-KI: [0,72; 2,93]; p-Wert = 0,296). Aufgrund der ebenso wie in der Gesamtpopulation bestehenden Heterogenität der Ergebnisse mit entgegengesetzter Effektrichtung kann keine gepoolte Auswertung durchgeführt werden. Für den Schweregrad III<sup>6</sup> sind die Ergebnisse der jeweils relevanten Studienarme in den einzelnen Studien nicht signifikant unterschiedlich. Für diese Teilpopulation ist jedoch eine gepoolte Auswertung adäquat. In der metaanalytischen Auswertung ist der Unterschied zwischen Acridiniumbromid und Formoterol statistisch signifikant (OR: 0,27; 95 %-KI: [0,11; 0,71]; p-Wert = 0,008) zugunsten Acridiniumbromid.

Hinsichtlich der zusätzlich zum kombinierten Endpunkt einzeln dargestellten schweren Exazerbationen wurde weder in den Einzelstudien, noch in der metaanalytischen Auswertung (OR: 0,90; 95 %-KI: [0,19; 4,31]; p-Wert = 0,893) ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt.

Für die Endpunktkategorie Morbidität ergibt sich für Patienten mit Schweregrad III und weniger als zwei Exazerbationen pro Jahr ein Zusatznutzen für Acridiniumbromid, dessen Ausmaß beträchtlich ist. Der Zusatznutzen beruht auf dem Unterschied zugunsten von Acridiniumbromid hinsichtlich des Endpunkts Exazerbationen. Für die weiteren erhobenen Morbiditätsendpunkte wurde kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt oder die Ergebnisse konnte aufgrund von Heterogenität nicht herangezogen werden.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

#### *St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels des SGRQ-Fragebogens erhoben. Als Responder wurden Patienten mit einer Reduktion des Gesamtscores um mindestens 4 Skalenpunkte gewertet. Der Unterschied zwischen den Interventionen ist in beiden Studien nicht statistisch signifikant (ACLIFORM: OR 0,76; 95 %-KI: [0,42; 1,36]; p = 0,348; AUGMENT: OR 1,40; 95 %-KI: [0,77; 2,55]; p = 0,270). Auch für diesen Endpunkt war aufgrund der Heterogenität der Ergebnisse eine metaanalytische Auswertung nicht adäquat (p = 0,140).

Für die Endpunktkategorie Lebensqualität ist ein Zusatznutzen von Acridiniumbromid gegenüber Formoterol nicht belegt.

### **Nebenwirkungen**

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Acridiniumbromid und Formoterol vor. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten nur bei wenigen Patienten in den jeweiligen Studienarmen auf (ACLIFORM: 2,9 % im Acridiniumbromid-Arm vs. 5,3 % im Formoterol-Arm; AUGMENT: 5,3 % im Acridiniumbromid-Arm vs. 2,1 % im Formoterol-Arm). Auch hinsichtlich dieses

---

<sup>6</sup> Schweregrad/Stufe II ( $50 \% \leq FEV1 < 80 \%$  Soll) und Schweregrad/Stufe III ( $30 \% \leq FEV1 < 50 \%$  Soll).

Endpunkts sind die Ergebnisse sehr heterogen. Eine metaanalytische Auswertung ist nicht möglich.

Wegen eines unerwünschten Ereignisses brachen in der ACLIFORM-Studie 3 Patienten im Interventionsarm und 5 Patienten im Vergleichsarm die Therapie ab. In der AUGMENT-Studie brachen 7 Patienten im Acridiniumbromid-Arm und 6 Patienten im Formoterol-Arm die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab. Die Unterschiede sind, ebenso wie der Unterschied in der gepoolten Analyse der Ergebnisse (Risk Ratio (RR): 0,96; 95 %-KI: [0,41; 2,25];  $p = 0,924$ ), nicht statistisch signifikant.

Aus den vorliegenden Ergebnissen zur Endpunktkategorie Nebenwirkungen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Acridiniumbromid gegenüber Formoterol.

### **Gesamtbewertung**

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Acridiniumbromid für Patienten mit Schweregrad III und weniger als zwei Exazerbationen pro Jahr auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung in Form eines reduzierten Risikos für das Auftreten von Exazerbationen erreicht wird.

### Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Obwohl Ergebnisse aus zwei randomisierten kontrollierten Studien vorliegen (ACLIFORM und AUGMENT) und die metaanalytische Auswertung deren Ergebnisse a priori geplant war, kann aus den vorliegenden Daten kein Beleg für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Zum einen unterscheiden sich die Ergebnisse zu vielen Endpunkten in den beiden Studien deutlich voneinander und weisen unterschiedliche Effektrichtungen auf, obwohl die Studien designgleich sind und weitestgehend im selben Zeitraum durchgeführt wurden. Ein Unterschied zwischen beiden Studien besteht hinsichtlich der Region, in der sie überwiegend durchgeführt wurden. Es liegen somit Hinweise vor, dass neben den eingesetzten Arzneimitteln auch der jeweilige Versorgungskontext einen Einfluss auf die Ergebnisse aufweist und diese potenziell verzerrt.

Zum anderen wurden in den beiden bewertungsrelevanten Studien adäquate Daten nur über einen Zeitraum von 24 Wochen erhoben. Eine valide Aussage dazu, inwieweit saisonale Einflüsse eine Rolle spielen und die Vorteile von Acridiniumbromid hinsichtlich des Endpunkts Exazerbationen über 24 Wochen hinaus erhalten bleiben, ist auf Grundlage der vorhandenen Daten nicht möglich. Dies wäre angesichts der Chronizität der Erkrankung von besonderer Bedeutung. Im Anschluss an die Studie AUGMENT wurde zwar die Verlängerungsstudie LAC-MD-36 durchgeführt (Dauer insgesamt 52 Wochen), doch weisen die Ergebnisse aufgrund des hohen Anteils an Therapieabbrüchen ein hohes Verzerrungspotential auf und können für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden. Darüber hinaus lagen die Ergebnisse der Verlängerungsstudie nicht vollständig vor. Auch die europäische Zulassungsbehörde fordert in der „Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease“ die Erhebung

von Wirksamkeitsendpunkten, bzw. inwieweit die Wirksamkeit aufrechterhalten bleibt, für mindestens ein Jahr.

Aufgrund des Fehlens von niedrig verzerrten Langzeitdaten und der Heterogenität der Ergebnisse der Studien ACLIFORM und AUGMENT ist die Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens und somit der Aussagsicherheit auf die Kategorie Hinweis insgesamt gerechtfertigt.

2. Bei darüberhinausgehenden Schweregraden ( $30\% \leq FEV1 < 50\%$  Soll bzw.  $FEV1 < 30\%$  Soll oder respiratorische Insuffizienz) mit  $\geq 2$  Exazerbationen pro Jahr:

Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt.

#### Begründung:

Da die erforderlichen Nachweise nicht vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt. Für die vorliegende Patientenpopulation hat der pharmazeutische Unternehmer keine Daten vorgelegt.

#### 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.

Der G-BA legt seinem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen, unter Berücksichtigung der Analysen des IQWiG, zugrunde. Die hier genannten Spannen von 2 020 000 bis 2 387 000 Patienten (Patienten mit Schweregrad II), von 128 000 bis 151 000 Patienten (Patienten mit Schweregrad III und  $< 2$  Exazerbationen pro Jahr), von 12 800 bis 15 200 Patienten (Patienten mit Schweregrad IV und  $< 2$  Exazerbationen pro Jahr), beziehungsweise von 182 000 bis 215 000 Patienten (Patienten mit über einen mittleren Schweregrad hinausgehendem Schweregrad mit  $\geq 2$  Exazerbationen pro Jahr) berücksichtigen Unsicherheiten in der Datenlage und spiegeln die bei der Herleitung der Patientenzahlen erhaltenen minimalen und maximalen Werte wider. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe nicht möglich.

#### 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 Eklira<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup> bzw. Bretaris<sup>®</sup> Genuair<sup>®</sup> (Wirkstoff: Acridiniumbromid) unter folgenden Links frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. Februar 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002211/WC500132661.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002211/WC500132661.pdf)

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002706/WC500132732.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002706/WC500132732.pdf)

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Februar 2016).

### Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Aclidiniumbromid	2 x täglich	kontinuierlich	365	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<i>1. Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad:</i>				
Tiotropium	1 x täglich	kontinuierlich	365	365
<b>Und/oder langwirksame Beta-2-Sympathomimetika</b>				
Formoterol	2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Indacaterol	1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Olodaterol	1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Salmeterol	2 x täglich	kontinuierlich	365	365
<i>2. Erwachsene Patienten mit darüberhinausgehenden Schweregraden mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr:</i>				
<b>zusätzlich inhalative Corticosteroide<sup>7</sup></b>				
Beclometason	2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Fluticason	2 x täglich	kontinuierlich	365	365

### Verbrauch:

Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen (Tages-)Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Wirkstärke (µg)	Menge pro Packung <sup>8</sup> (Einzeldosen <sup>9</sup> )	Jahresdurchschnittsverbrauch (Einzeldosen)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				

<sup>7</sup> Darstellung der Behandlungsdauer, des Verbrauchs und der Kosten der Therapie mit inhalativen Corticosteroiden exemplarisch für Beclometason und Fluticason.

<sup>8</sup> Jeweils größte Packung.

<sup>9</sup> Kapseln zur Inhalation (Pulverinhalator) bzw. Hübe (Druckgasinhalator).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Wirkstärke (µg)	Menge pro Packung <sup>8</sup> (Einzeldosen <sup>9</sup> )	Jahresdurchschnittsverbrauch (Einzeldosen)
Aclidiniumbromid	2 x 375 µg	375	180	730
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<i>1. Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad</i>				
Tiotropium <sup>10</sup>	1 x 18 µg	18	90 30	335 30
<b>Und/oder langwirksame Beta-2-Sympathomimetika<sup>11</sup></b>				
Formoterol	2 x 12 µg	12	180	730
Indacaterol	1 x 150 µg	150	90	365
	1 x 300 µg	300	90	365
Olodaterol	1 x 5 µg	2,5	180	730
Salmeterol	2 x 50 µg	25	240	1 460
<i>2. Erwachsene Patienten mit darüberhinausgehenden Schweregraden mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr</i>				
<b>zusätzlich inhalative Corticosteroide<sup>11</sup></b>				
Beclometason <sup>12</sup>	2 x 200 µg	200	400	730
Fluticason	2 x 500 µg	500	120	730

#### Kosten:

Bei der Kostenermittlung wurde für Aclidiniumbromid der Taxe-Verkaufspreis, zusammengesetzt aus dem Erstattungsbetrag zuzüglich der Großhandels- und Apothekenzuschläge und der Mehrwertsteuer, sowie für die Beta-2-Sympathomimetika und die inhalativen Corticosteroide der jeweilige Festbetrag zugrunde gelegt.

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Einzeldosen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Einzeldosen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro (jeweils größter) 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 Indacaterol und Olodaterol gilt § 130a Abs. 3 SGB V, weshalb kein Rabatt nach § 130a SGB V anfällt.

<sup>10</sup> Für Tiotropium fällt einmal jährlich die Kombinationspackung mit 30 Einzeldosen und Inhalator an (Fachinformation Spiriva®; Stand: November 2014).

<sup>11</sup> Darstellung der gemäß Fachinformation empfohlenen Dosierung ohne Berücksichtigung ggf. möglicher Maximaldosierungen.

<sup>12</sup> Exemplarische Berechnung für 2 Sprühstöße täglich à 0,2 mg.

## Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Acridiniumbromid	124,78 €	123,01 € [1,77 € <sup>13</sup> ; 0,00 € <sup>14</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
<i>1. Erwachsene Patienten mit COPD ab einem mittleren Schweregrad</i>		
Tiotropium	176,30 €	160,37 € [1,77 € <sup>13</sup> ; 14,16 € <sup>14</sup> ]
	69,15 €	62,39 € [1,77 € <sup>13</sup> ; 4,99 € <sup>14</sup> ]
<b>Und/oder langwirksame Beta-2-Sympathomimetika<sup>15</sup></b>		
Formoterol	86,18 €	78,46 € [1,77 € <sup>13</sup> ; 5,95 € <sup>14</sup> ]
Indacaterol	65,85 €	64,08 € [1,77 € <sup>13</sup> ; 0,00 € <sup>14</sup> ]
	97,39 €	95,62 € [1,77 € <sup>13</sup> ; 0,00 € <sup>14</sup> ]
Olodaterol	135,05 €	133,28 € [1,77 € <sup>13</sup> ; 0,00 € <sup>14</sup> ]
Salmeterol <sup>16</sup>	79,22 €	72,05 € [1,77 € <sup>13</sup> ; 5,40 € <sup>14</sup> ]
<i>2. Erwachsene Patienten mit darüberhinausgehenden Schweregraden mit ≥ 2 Exazerbationen pro Jahr</i>		
<b>zusätzlich inhalative Corticosteroide<sup>15</sup></b>		
Beclometason	65,52 €	59,44 € [1,77 € <sup>13</sup> ; 4,31 € <sup>14</sup> ]
Fluticason	45,22 €	40,74 € [1,77 € <sup>13</sup> ; 2,71 € <sup>14</sup> ]

Stand Lauer-Tab: 15. Februar 2016

### 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

<sup>13</sup> Rabatt nach § 130 SGB V.

<sup>14</sup> Rabatt nach § 130a SGB V.

<sup>15</sup> Festbetrag Stufe II.

<sup>16</sup> Für die Kostenberechnung wurde die Darreichungsform Dosieraerosol berücksichtigt.

üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation 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 am 9. September 2015 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 12. Oktober 2015 eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 12. Oktober 2015 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 Acridiniumbromid beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Januar 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Januar 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Februar 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 23. Februar 2016 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	7. Juli 2015	Beratung über den Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach § 35 a Abs. 5 SGB V
Plenum	16. Juli 2015	Beschlussfassung über den Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach § 35 a Abs. 5 SGB V
Unterausschuss Arzneimittel	22. Dezember 2015	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	16. Februar 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	23. Februar 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	1. März 2016 15. März 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	22. März 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	7. April 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 7. April 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken