

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 – Nusinersen

Vom 21. Dezember 2017

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels.....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Nusinersen (Spinraza®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens	3
2.1.3	Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses.....	10
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	10
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	11
2.4	Therapiekosten	11
3.	Bürokratiekosten	13
4.	Verfahrensablauf	13

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Nusinersen ist der 1. Juli

2017. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 30. Juni 2017 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Nusinersen zur Behandlung der 5q-assozierten spinalen Muskelatrophie ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Oktober 2017 zusammen mit der Bewertung des IQWiG 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 seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G17-05), der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen und des vom G-BA erstellten Amendments zur Dossierbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Nusinersen 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

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Nusinersen (Spinraza®) gemäß Fachinformation

Spinraza wird zur Behandlung der 5q-assozierten spinalen Muskelatrophie angewendet.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Nusinersen in der Behandlung der 5q-assozierten spinalen Muskelatrophie (5q-SMA) wie folgt bewertet:

a) Für Patienten mit 5q-SMA Typ 1:

Ausmaß des Zusatznutzens:

Erheblich.

b) Für Patienten mit 5q-SMA Typ 2:

Ausmaß des Zusatznutzens:

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

Beträchtlich.

c) Für Patienten mit 5q-SMA Typ 3:

Ausmaß des Zusatznutzens:

Nicht quantifizierbar.

d) Für Patienten mit 5q-SMA Typ 4:

Ausmaß des Zusatznutzens:

Nicht quantifizierbar.

Für die Bewertung des Ausmaßes eines Zusatznutzens von Nusinersen liegen Ergebnisse der finalen Datenschnitte aus den zwei pivotalen Studien ENDEAR und CHERISH vor. Beide Studien wurden vorzeitig beendet, da bei den jeweiligen Interimsanalysen vordefinierte Wirksamkeitsnachweise erzielt wurden. Patienten können seither an der offenen Langzeitstudie SHINE (CS11) teilnehmen. Zusätzlich hat der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die supportive Studie NURTURE eine Zwischenanalyse mit Datenschnitt 31. Oktober 2016 dargestellt.

In der offenen, multizentrischen, einarmigen Phase-II-Studie NURTURE wurden 25 präsymptomatische Patienten im Alter von ≤ 6 Wochen eingeschlossen, deren Erkrankung durch einen Gentest bestätigt wurde. Mit einer altersadjustierten Dosis, die ab einem Alter von 24 Monaten der zugelassenen Dosierung von 12 mg Nusinersen entspricht, werden die Patienten über fünf Jahre behandelt. Die Studie startete im Mai 2015 und läuft bis 2022. Da es sich bei den vorgelegten Daten um einen sehr frühen Datenschnitt einer nicht vergleichenden Studie mit altersadjustierter Dosis von Nusinersen handelt, werden die Ergebnisse für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Trotz der von den Empfehlungen der Fachinformation abweichend eingesetzten Dosierungen in den Studien ENDEAR (altersadjustierte Dosierung) und CHERISH (abweichendes Dosierungsintervall) werden die Studien für die Nutzenbewertung als relevant und bewertbar herangezogen. Weitere Studien, die vom pharmazeutischen Unternehmer für Patienten mit infantiler Typ 1 und später einsetzende Formen (Typ 2, Typ 3) der Erkrankung vorgesehen waren und z. T. zum aktuellen Zeitpunkt weiter laufen, wurden im Dossier nicht dargestellt, da es entweder noch keinen Datenschnitt gibt (EMBRACE-Studie) oder die Studien nicht aktiv-vergleichend konzipiert sind. Der Einschluss von erwachsenen Patienten mit spät einsetzender Form der SMA ist im klinischen Studienprogramm von Nusinersen nicht vorgesehen.

Begründung:

a) Für Patienten mit 5q-SMA Typ 1:

Studie ENDEAR

Die Zulassungsstudie ENDEAR ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-III-Studie, in die etwa gleich viele Jungen und Mädchen mit infantiler, genetisch dokumentierter 5q-SMA eingeschlossen wurden. Patienten im Alter von ≤ 7 Monaten (210 Tagen) zum Zeitpunkt des Screenings wurden 2:1 in die Behandlungsarme Nusinersen vs. Scheinintervention (80 vs. 41 Patienten) randomisiert, stratifiziert nach Krankheitsdauer (Alter des Patienten bei Screening minus Alter bei Symptombeginn: ≤ 12 Wochen vs. > 12 Wochen). Nusinersen wurde über eine 10-monatige Behandlungsphase und eine 3-monatige Follow-up

Phase (bis Tag 394 ± 7 Tage) als intrathekale Bolusinjektion verabreicht. Im Nusinersen-Arm waren die Patienten im Schnitt jünger: bei Screening 147,2 vs. 164,7 Tage, bei Diagnose 12,6 vs. 17,5 Wochen und bei Verabreichung der 1. Dosis 3 - 6 Monate (54 %) vs. älter als 6 Monate (61 %) in der Kontrollgruppe. Gleichwohl wiesen im Interventionsarm mehr Patienten eine paradoxe Atmung (89 vs. 66 %), Pneumonie oder respiratorische Symptome (35 vs. 22 %) und Schluckbeschwerden oder Probleme bei der Nahrungsaufnahme (51 vs. 29 %) auf als im Kontrollarm. Alle Patienten erhielten eine Grundversorgung nach internationalen Behandlungsstandards (Best Supportive Care, BSC). Nusinersen wurde im Interventionsarm mit einer altersadjustierten Dosis an den Studientagen 1, 15, 29, 64 zur Aufsättigung, an den Tagen 183 und 302 zur Erhaltung appliziert. Eine altersadjustierte Dosierung entspricht nicht den Empfehlungen der Fachinformation. Die Patienten im Kontrollarm erhielten zu den gleichen Zeitpunkten eine Scheinintervention in Form eines Nadelstichs am unteren Rücken. Die im Dossier vorgelegten Analysen basieren auf dem finalen Datenschnitt vom 16. Dezember 2016. Zu diesem Zeitpunkt hatten 91 % der Patienten mindestens vier Dosen Nusinersen und 83 % vier Scheindosen erhalten. Für die Bewertung der motorischen Endpunkte werden die Ergebnisse der ITT²-Population herangezogen, die durch Sensitivitätsanalysen (wie ES³-Population; nicht dargestellt) in ihrer Robustheit bestärkt werden.

Mortalität

Mortalität wurde in der ENDEAR Studie im Rahmen der Erhebung von unerwünschten Ereignissen (UE) als Überlebensrate und als Teil des kombinierten Endpunktes als „Zeit bis zum Tod“ erfasst.

Zeit bis zum Tod

Es wurde die Zeit von der Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation oder Randomisierung bis zum Eintritt des Todes über den gesamten Studienzeitraum erfasst. Es verstarben 13 (16 %) Patienten in der Nusinersen-Gruppe im Vergleich zu 16 Patienten (39 %) unter BSC, womit sich das Risiko zu versterben unter Behandlung mit Nusinersen statistisch signifikant um 63,3 % verringerte (Hazard Ratio (HR): 0,367; 95%- Konfidenzintervall (KI): [0,18; 0,76]; p=0,0074). Das mediane Überleben wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht.

Morbidität

Zeit bis zum Tod oder bis zur dauerhaften Beatmung

Im kombinierten Endpunkt „Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung“ wurde jeweils nur das zuerst auftretende Ereignis gezählt. Insgesamt war das Risiko zu versterben oder dauerhaft beatmet zu werden im Nusinersen-Arm im Vergleich zum Kontrollarm um 53 % statistisch signifikant verringert (HR: 0,47; 95%-KI: [0,28; 0,78]; p=0,0037). Die mediane Zeit bis zum Tod oder zur dauerhaften Beatmung betrug unter der Scheinbehandlung 22,6 Wochen (95%-KI: [13,6; 31,3]), unter Nusinersen konnte die mediane Zeit bis zum Ereignis nicht ermittelt werden (n.a.; 95%-KI: [36,3; n.a.]).

In der Einzelauswertung des kombinierten Endpunktes hinsichtlich der Beatmung von ≥ 16 Stunden/Tag durchgehend für mehr als 21 Tage bei Abwesenheit eines akuten, reversiblen Ereignisses oder Tracheotomie zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Hammersmith Infant Neurological Examination – HINE (Subskala 2)

Mit 37 Items dient der HINE der Bewertung der motorischen Funktionsfähigkeit von Kindern im Alter zwischen 2-24 Monaten, die Subskala 2 fokussiert auf die motorische Entwicklung/Meilensteine. Die Validierung dieses Instrumentes ist noch nicht abgeschlossen,

² Intention-to-Treat – Alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Dosis Verum oder Scheinintervention.

³ Efficacy Set - Das ES ist definiert als Teilmenge der ITT mit mindestens einer Tag-183-Bewertung.

weshalb das Verzerrungspotential als unklar eingestuft wird. Es fehlen unterstützende Untersuchungen hinsichtlich einer Minimal Clinically Important Difference (MCID), was für eine aussagekräftige Bewertung der Responderanalysen notwendig wäre. Gleichwohl werden Ergebnisse zu motorischen Meilensteinen als patientenrelevant erachtet, weshalb die Analysen des HINE-Scores zur Veränderung im Vergleich zu Baseline herangezogen werden. Es zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung im Erreichen von motorischen Meilensteinen für die Behandlung mit Nusinersen (Differenz Mittelwerte (MW): 3,60; 95%-KI: [2,29; 4,90]; $p < 0,0001$). Der Effekt lässt sich als klinisch relevant einstufen, da das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 liegt (Hedges' g : 1,05 (95%-KI: [0,64; 1,44]; $p < 0,0001$).

Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disease - CHOP INTEND

Der CHOP INTEND erfasst über 16 Items motorische Fähigkeiten. Er wurde speziell für die Bewertung der motorischen Entwicklung von Säuglingen mit motorischer Schwäche, einschließlich Säuglingen mit SMA Typ 1, entwickelt. Die Ergebnisse werden deshalb ergänzend bewertet, auch wenn die Aussagekraft durch das unklare Verzerrungspotential aufgrund fehlender finaler Validierungsstudien eingeschränkt zu werten ist. Die Ergebnisse der Responderanalysen werden aus diesem Grund nicht herangezogen.

Die Veränderung der Gesamtwerte zu Baseline zeigt eine statistisch signifikante Erhöhung im Nusinersen-Arm im Vergleich zum Kontrollarm (Differenz MW: 18,66; 95%-KI: [15,42; 21,90]; $p < 0,0001$). Der Effekt lässt sich als klinisch relevant einstufen, da das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 liegt (Hedges' g : 2,19; 95%-KI: [1,72; 2,66]; $p < 0,0001$).

Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse

In der post-hoc Analyse zu schwerwiegenden UE, die der Systemorganklasse (SOC) „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ zugeordnet wurden, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Interventions- vs. Kontrollarm.

Häufigkeit von Hospitalisierungen

Die Gesamtdauer der Krankenhausaufenthalte pro Studienteilnehmer pro Studientage wurde als adjustierte Rate dargestellt. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Lebensqualität

In der Studie ENDEAR fand keine Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität statt.

Nebenwirkungen

Über 95 % der Patienten erlitten in der Studie ENDEAR ein unerwünschtes Ereignis (UE). Ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nusinersen zeigte sich in der ENDEAR-Studie hinsichtlich der Reduktion des Relativen Risikos (RR) von schweren UE (RR=0,70; 95%-KI: [0,55; 0,89]; $p=0,004$), schwerwiegenden UE (RR=0,80; 95%-KI: [0,70; 0,92]; $p=0,002$) und Therapieabbrüchen aufgrund von UE (RR=0,42; 95%-KI [0,22; 0,78]; $p=0,006$). Alle UEs, die zu einem Therapieabbruch führten, waren tödliche UEs.

Die Vorteile von Nusinersen bzgl. der UEs sind unter dem Aspekt zu diskutieren, dass wahrscheinlich auch Symptome als UEs erfasst wurden und damit die Möglichkeit von Doppelzählungen besteht. Da nicht zu erwarten ist, dass bei der Gabe einer Scheinintervention mehr unerwünschte Ereignisse auftreten als bei der Gabe eines Verums und da darüber hinaus keine Informationen über die Vermeidung von Doppelzählungen vorliegen, ist die Aussagekraft dieser Ergebnisse mit Unsicherheiten behaftet.

Im EPAR wird darauf verwiesen, dass die allgemeinen UE konsistent zu dem natürlichen Verlauf der Erkrankung, alterstypischen Erkrankungen von Kindern und der Behandlungsart

„Lumbalpunktion“ sind. Insgesamt sind die Ergebnisse zu UE nur eingeschränkt interpretierbar, obgleich das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft wird.

Gesamtfazit für Patienten mit 5q-SMA Typ 1:

Für die Beurteilung des Zusatznutzens von Nusinersen bei Patienten mit 5q-SMA Typ 1 liegen Ergebnisse der ENDEAR Studie zu Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Im Einzelnen zeigen sich erhebliche Vorteile hinsichtlich der Mortalität (Zeit bis zum Tod), das mediane Überleben wurde in der Studie nicht erreicht. Weitere Vorteile zeichnen sich in der Kategorie Morbidität ab. Das Risiko, zu versterben oder dauerhaft beatmet zu werden, sank statistisch signifikant. Die Ergebnisse des HINE und des CHOP INTEND (Erreichen motorischer Meilensteine) werden als signifikante, klinisch relevante Verbesserung der Morbidität durch die Behandlung mit Nusinersen gewertet, wobei die Aussagekraft der Erhebungsinstrumente aufgrund fehlender finaler Validierung herabgestuft ist. Hinsichtlich der Nebenwirkungen bleibt festzustellen, dass trotz längerer Behandlungsdauer im Nusinersen-Arm die Patienten statistisch signifikant weniger schwere oder schwerwiegende UE erlitten. Die Ergebnisse der Analysen waren jedoch nicht auf die unterschiedlich lange Behandlungsdauer in den beiden Studienarmen angepasst. Zudem können UE nicht klar von den Symptomen der Grunderkrankung abgetrennt werden, was die Aussagekraft weiter einschränkt.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Nusinersen 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 für Patienten mit Typ 1 5q-SMA als erheblich ein. Es handelt sich hierbei um eine bislang nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens insbesondere aufgrund einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer, einer Abschwächung krankheitsbestimmender Symptomatik und der Reduktion schwerwiegender Nebenwirkungen, unter Berücksichtigung der dargestellten Unsicherheiten.

b) Für Patienten mit 5q-SMA Typ 2:

Studie CHERISH

Bei der Zulassungsstudie CHERISH handelt es sich ebenfalls um eine randomisierte, doppelblinde, scheininterventionskontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie. Eingeschlossen wurden Patienten mit späterem Krankheitsbeginn der 5q-SMA (Alter 2–12 Jahre, Mindestalter bei Symptombeginn > 6 Monate), stratifiziert nach Alter bei Screening (≤ 6 vs. > 6 Jahre). 126 Jungen und Mädchen wurden 2:1 in die Studienarme Nusinersen (N = 84) und BSC (N = 42) randomisiert. Dabei waren die Kinder zu Studieneinschluss im Mittel 3-4 Jahre alt (3,8 Jahre im Nusinersen-Arm vs. 3,4 Jahre im Kontrollarm), wobei sich die Symptome erstmals im Mittel in einem Alter von etwa 11 Monaten gezeigt hatten. Alle eingeschlossenen Patienten konnten selbstständig sitzen, jedoch kein Patient selbstständig gehen. Nusinersen wurde in einer Dosierung von 12 mg (5 ml) als intrathekale Bolusinjektion an den Studientagen 1, 29, 85 (Aufsättigung) und 274 (Erhaltung) über eine 9-monatige Behandlungs- und eine 6-monatige Follow-up-Phase (bis Tag 456 ± 7 Tage) verabreicht. Dabei entspricht die verabreichte Dosis von 12 mg Nusinersen, nicht jedoch die Dosierungsintervalle, den Empfehlungen der Fachinformation. Die mediane Studiendauer war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich (450,5 Tage im Nusinersen-Arm vs. 450,0 Tage im Kontrollarm). Mit dem finalen vorliegenden Datenschnitt vom 3. März 2017 hatten 83 von 84 Patienten die vier geplanten Dosen Nusinersen bzw. alle 42 Patienten die vier Scheininjektionen erhalten. Im Nusinersen-Arm schlossen 21 %, im Kontrollarm 19 % der Patienten vorzeitig die Studie ab, inklusive Follow-up waren es 79 vs. 81 % (Nusinersen-Arm vs. Kontrollarm). Für die Bewertung der motorischen Endpunkte werden die Ergebnisse der ITT²-Population

herangezogen, die durch Sensitivitätsanalysen (wie ES³-Population; nicht dargestellt) in ihrer Robustheit bestärkt werden.

In die Studie CHERISH wurden Patienten im Alter von 2-12 Jahren mit 5q-SMA eingeschlossen, deren mittleres und medianes Alter bei Symptombeginn ca. 11 Monate war (Spanne: 6-20 Monate). Keiner der eingeschlossenen Patienten war zu Studienbeginn fähig selbstständig zu gehen. Die Ergebnisse der Studie CHERISH werden für die Bewertung des Ausmaßes eines Zusatznutzens für Patienten mit 5q-SMA Typ 2 herangezogen.

Mortalität

Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitsbewertung erhoben. Während der Studie verstarb kein Patient.

Morbidität

Hammersmith Functional Motor Scale Expanded – HFMSE

Der HFMSE wurde zur Erfassung der klinischen Progression bei Patienten mit Typ 2 und 3 SMA validiert und erfasst mit 33 Items die Veränderung motorischer Funktionen. Die vorgelegten Angaben zur MCID reichen nicht aus, den vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Wert zu bestätigen. Damit sind die dargestellten Responderanalysen nicht abschließend beurteilbar. Das Verzerrungspotential für die dargestellte Auswertung des Endpunktes HFMSE wird als niedrig bewertet. In der Veränderung der motorischen Funktion von Baseline zu Monat 15 zeigt sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Nusinersen (Differenz Least Square (LS) MW: 4,42; 95%-KI: [2,46; 6,38]; $p < 0,0001$). Das 95%-Konfidenzintervall des Hedges' g liegt dabei vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2, womit sich ein deutlich klinisch relevanter Effekt ableiten lässt (Hedges' g: 0,99; 95%-KI: [0,55; 1,42]; $p < 0,0001$).

Revised Upper Limb Module - RULM

Das Instrument stellt die revidierte Version des kürzeren Fragebogens ULM dar, der für die motorische Beurteilung von nicht gehfähigen SMA-Kindern entwickelt wurde. Der RULM misst die Funktionalität der oberen Extremitäten über 20 Items mit anderen Konstrukten als der HFMSE. Dies ist gerade bei schwachen und nicht gehfähigen Patienten als wichtige Ergänzung zu den Erhebungen des HFMSE zu sehen, auch wenn die Validität in aktuellen Studien weiter evaluiert wird. Die Ergebnisse werden daher trotz dieser Einschränkung in der Aussagekraft als patientenrelevant erachtet und ergänzend herangezogen. Die Veränderungen von Baseline zu Monat 15 zeigen statistisch signifikante Vorteile für Nusinersen (Differenz LS MW: 3,34; 95%-KI: [1,87; 4,82]; $p < 0,0001$), jedoch lässt sich die klinische Relevanz nicht abschließend bewerten, da das untere Ende des 95%-Konfidenzintervall ([0,15; 1,0]; $p = 0,008$) des Hedges' g (0,57) nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 liegt.

Häufigkeit schwerwiegender respiratorischer Ereignisse

Analog der Erhebung in der ENDEAR Studie wurden schwerwiegende UE, die der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ zugeordnet wurden, post-hoc analysiert. Die Ergebnisse zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied für diesen Endpunkt zwischen Nusinersen und der Scheinintervention.

Häufigkeit von krankheitsbedingten Hospitalisierungen

Die Auswertung hinsichtlich schwerwiegender Ereignisse, die einen stationären Aufenthalt nach sich zogen, erfolgte durch ein verblindetes Komitee. Diese UE wurden als krankheitsbedingte Hospitalisierungen gezählt. Hier zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied in den Behandlungsarmen zugunsten von Nusinersen (Rate Ratio: 0,35; 95%-KI: [0,14; 0,87]; $p = 0,02$), wobei es unklar bleibt, ob es zu Doppelzählungen von Hospitalisierungen bei der Erhebung von unerwünschten Ereignissen kam.

Lebensqualität

Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)⁴

Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde das validierte und für diese Altersgruppe geeignete Messinstrument PedsQL verwendet. Für 2 bis 4-Jährige liegt im Dossier ausschließlich ein Elternfragebogen vor, für andere Altersklassen auch Patientenfragebögen. Die Erhebung erfolgte zum Zeitpunkt des Screenings sowie nach 3, 6, 9, 12 und 15 Monaten, wobei die Rücklaufquoten maximal 25 % im Nusinersen-Arm und maximal 19 % im Kontrollarm betragen, was insgesamt als zu gering für eine aussagekräftige Beurteilung der Ergebnisse angesehen wird. Die Daten zur Lebensqualität sind damit aufgrund der über die gesamte Studiendauer niedrigen Rücklaufquote der Fragebögen für die Bewertung nicht verwertbar.

Nebenwirkungen

Jeder Patient in der Kontroll- und 93 % in der Interventionsgruppe erlitten ein UE, wobei keines davon zu einem Therapieabbruch führte. Es ergibt sich kein Vor- oder Nachteil in der Behandlung mit Nusinersen. Im EPAR wird darauf verwiesen, dass die allgemeinen UE konsistent zu dem natürlichen Verlauf der Erkrankung, alterstypischen Erkrankungen von Kindern und der Behandlungsart über die Lumbalpunktion sind.

Gesamtfazit für Patienten mit 5q-SMA Typ 2:

Zur Beurteilung des Zusatznutzens von Nusinersen bei Patienten mit 5q-SMA Typ 2 liegen die Ergebnisse der Studie CHERISH zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Nusinersen wird das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene als niedrig eingestuft. Eine Beurteilung hinsichtlich des Ausmaßes des Zusatznutzens für Nusinersen lässt sich aus den vorliegenden Daten weder hinsichtlich der Mortalität noch der Lebensqualität ableiten.

Für die Morbidität zeigen sich statistisch signifikante, klinisch relevante Vorteile für die behandelten Patienten in der Motorik, gemessen über die Veränderung des HFMSE-Scores von Baseline zu Studienende. Die Patienten wurden im Nusinersen-Arm seltener krankheitsbedingt stationär behandelt, wobei die Aussage mit Unsicherheiten behaftet ist. In den allgemeinen Nebenwirkungen zeigen sich für die Behandlung mit Nusinersen weder Vor- noch Nachteile in den dargestellten UE oder SUE.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Nusinersen 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 für Patienten mit Typ 2 5q-SMA als beträchtlich ein. Es handelt sich hierbei um eine bislang nicht erreichte Abschwächung schwerwiegender Symptome und eine spürbare Linderung der Erkrankung.

c) Für Patienten mit 5q-SMA Typ 3

Für die Beurteilung von Nusinersen bei Patienten mit später einsetzender 5q-SMA reicht der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie CHERISH ein. Gemäß Fachinformation ist es für die eingeschlossenen Patienten der CHERISH-Studie sehr wahrscheinlich, eine SMA vom Typ 2 oder 3 zu entwickeln. Es ist allerdings unklar, ob und ggf. wie viele Patienten mit 5q-SMA vom Typ 3 in der Studie CHERISH untersucht wurden. Da vom pharmazeutischen Unternehmer keine separaten Auswertungen für Patienten mit 5q-SMA Typ 3 aus der Studie CHERISH vorgelegt wurden, liegen insgesamt keine auswertbaren Daten für diese Patientenpopulation vor.

⁴ Generische Hauptskala Version 4.0 und krankheitsspezifisches Neuromuskuläres Modul 3.0

Im Ergebnis stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Nusinersen auf der 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 nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

d) Für Patienten mit 5q-SMA Typ 4

Für diese Patientengruppen legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten vor. Ein Zusatznutzen liegt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

2.1.3 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Nusinersen findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 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 Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Nusinersen wurde in einem beschleunigten Verfahren durch die EMA bewertet und zugelassen. Vor dem Hintergrund der dargestellten Erwägungen zu den einzelnen Patientengruppen hält es der G-BA für gerechtfertigt, die Geltungsdauer des vorliegenden Beschlusses zu befristen. Weitere Daten, insbesondere zu den später einsetzenden Formen der 5q-SMA sowie hinsichtlich der Langzeitanwendung von Nusinersen, werden zur Bewertung des Zusatznutzens als erforderlich angesehen. Seitens der EMA werden verschiedene Daten erwartet: Im April 2019 aus der laufenden Phase-II-Studie EMBRACE (SM202) hinsichtlich der Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik; Sicherheitsdaten aus prospektiven Registereinträgen zu bislang nicht untersuchten Patienten (z.B. Typ 0 und Typ 4 SMA, Erwachsene); „post-authorisation efficacy study (PAES)“ Ergebnisse der offenen Phase-II Studie NURTURE (SM201) zur Beurteilung der Langzeitwirksamkeit und -sicherheit von Nusinersen bei präsymptomatischen Patienten sowie der „PAES“ SHINE (CS11, offene Extensionsstudie) im Jahr 2023. Um relevante (Langzeit-)Daten in der Behandlung mit Nusinersen zu patientenrelevanten Endpunkten für Patienten mit 5q-SMA zu erhalten, wird eine Befristung der Geltungsdauer dieses Beschlusses bis zum 1. Januar 2020 als hinreichend erachtet.

Gemäß § 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel, § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung von Nusinersen erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Nusinersen einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Nr. 5 VerfO). Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung von Nusinersen aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt. Eine Fristverlängerung kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend ist.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und der Bewertung des IQWiG⁵ zugrunde gelegt. Die Angaben zu Prävalenz der infantilen SMA Typ 1 beruhen auf zwei

⁵ IQWiG Auftrag G-17-05 vom 22. September 2017

epidemiologischen Studien⁶, die Raten in den Jahren 2007 und 1987 erhoben hatten. Es bestehen aufgrund der Prävalenzrate der infantilen SMA aus dem Jahr 1987 Unsicherheiten bzgl. der Übertragbarkeit auf die heutige Versorgungssituation. Die Studie von Norwood FL et al. (2009) diene ebenfalls für die Schätzung der Prävalenzdaten für die später einsetzenden SMA-Typen. Auch hier verbleiben Unsicherheiten bzgl. der Patientenzahlen der SMA-Typen 2-4, da der pharmazeutische Unternehmer Patienten ohne Mutation des SMN1-Gens aus der Berechnung ausschloss und unklar bleibt, ob Patienten mit SMA Typ 4 mitumfasst sind. Zur Bestimmung aller infrage kommenden Patienten mit 5q-assoziiertes SMA überträgt der pharmazeutische Unternehmer die Prävalenzraten auf die Angaben des Statistischen Bundesamtes zum vorausberechneten Bevölkerungsstand für 2017 bei einem Anteil von 86,5 % GKV-Versicherter und bildet die Summe. Insgesamt erscheint die Größenordnung der benannten Gruppen trotz der genannten Unsicherheiten plausibel. Da der G-BA eine Unterteilung des Anwendungsgebietes von Nusinersen hinsichtlich des Schweregrades der Erkrankung vornimmt, werden die Patientenzahlen aus den Angaben des Dossiers für die später einsetzenden Formen eigens berechnet und angegeben. Da die Prävalenzrate für die adulte Form der SMA mit weniger als 5 % angegeben wird⁵, wird sie näherungsweise zusammengefasst mit den Patientenzahlen für Typ 3 SMA dargestellt.

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 Spinraza® (Wirkstoff: Nusinersen) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. Dezember 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004312/WC500229704.pdf

Die Behandlung mit Nusinersen sollte nur von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Behandlung der spinalen Muskelatrophie (SMA) hat.

Da Nusinersen zur intrathekalen Anwendung bestimmt ist, sollte die Behandlung nur durch Ärzte erfolgen, die Erfahrung in der Durchführung von Lumbalpunktionen haben.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Dezember 2017).

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

Die empfohlene Dosis für Nusinersen beträgt 12 mg (5 ml) pro Anwendung. Die Behandlung sollte mit vier Aufsättigungsdosen an Tag 0, 14, 28 und 63 begonnen und anschließend mit einer Erhaltungsdosis alle vier Monate fortgeführt werden. Zur Langzeitwirksamkeit dieses Arzneimittels liegen keine Daten vor. Der Bedarf für eine Fortsetzung der Therapie sollte in

⁶ Norwood FL, Harling C, Chinnery PF, Eagle M, Bushby K, Straub V. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. Brain 2009; 132(Pt 11): 3175-3186 bzw. Thieme A, Mitulla B, Schulze F, Spiegler AW. Epidemiological data on Werdnig-Hoffmann disease in Germany (West-Thuringen). Hum Genet 1993; 91(3): 295-297.

regelmäßigen Abständen überprüft und je nach klinischem Erscheinungsbild des Patienten und seinem Ansprechen auf die Behandlung im jeweiligen Einzelfall abgewogen werden.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Nusinersen				
1. Jahr	Tag 0, 14, 28, 63, ab dann alle vier Monate	6	1	6
Ab 2. Jahr	Einmalig alle vier Monate	3	1	3

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Durchstechflasche)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Durchstechflasche)
Nusinersen			
1. Jahr	12	1	6
Ab 2. Jahr	12	1	3

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Nusinersen	109.832,85 €	103.559,08 € [1,77 € ⁷ ; 6272,00 € ⁸]

Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2017

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 entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten 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.

7 Rabatt nach § 130 SGB V
8 Rabatt nach § 130a SGB V

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entstehen gemäß Fachinformation durch die intrathekale Applikation per Lumbalpunktion. Zum Zeitpunkt des Beschlusses besteht jedoch keine Gebührenordnungsposition im Einheitlichen Bewertungsmaßstab für die Anwendung ein Antisense-Oligonukleotids, weshalb die hierdurch entstehenden Kosten nicht quantifizierbar sind.

Art der Leistung Lumbalpunktion	Kosten pro Behandlung	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
1. Jahr	Nicht quantifizierbar	6	Nicht quantifizierbar
Ab 2. Jahr	Nicht quantifizierbar	3	Nicht quantifizierbar

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

Am 30. Juni 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 Satz 1 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Nusinersen beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 2. Oktober 2017 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Oktober 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 6. November 2017 statt.

Der G-BA hat eine ergänzende Bewertung im Nachgang an das Stellungnahmeverfahren durchgeführt und ein diesbezügliches Amendment zur Dossierbewertung am 7. Dezember 2017 fertiggestellt.

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, der mündlichen Anhörung sowie des Amendments des G-BA wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. Dezember 2017 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Dezember 2017 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. September 2017	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA

AG § 35a	1. November 2017	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. November 2017	Durchführung der mündlichen Anhörung sowie Beauftragung einer ergänzenden Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	15. November 2017 29. November 2017 5. Dezember 2017	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Dezember 2017	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Dezember 2017	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 21. Dezember 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken