

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 – Burosumab

Vom 4. Oktober 2018

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels.....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Burosumab (Crysvita®) 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	11
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 Burosumab ist der 15. April 2018. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der

Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerFO am 12. April 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Burosumab zur Behandlung von Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung, 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 16. Juli 2018 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 G18-05), der erstellten Amendments und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen 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 Burosumab 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 Burosumab gemäß Fachinformation

Burosumab (CRYSVITA®) wird angewendet zur Behandlung von Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Burosumab wie folgt bewertet:

Für Kinder ab 1 Jahr und Jugendliche in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung liegt für Burosumab ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor.

Begründung:

Die Nutzenbewertung erfolgt auf Grundlage der zwei zulassungsbegründenden, offenen, laufenden Phase-II-Studien UX023-CL201 (5-12 Jahre; Datenschnitt zu Woche 64) und UX023-CL205 (1-4 Jahre; Datenschnitt zu Woche 40), die u.a. zur Beurteilung der

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

Pharmakodynamik und Sicherheit der Burosumabbehandlung bei pädiatrischen Patienten ab 1 Jahr in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) mit röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung durchgeführt wurden. Die Zulassungspopulation der 13-17-Jährigen ist von den vorgelegten Phase-II-Studien nicht umfasst.

Bei der Studie UX023-CL201 handelt es sich um eine zweiarmige Studie im Parallelgruppendesign, wobei die Behandlung mit Burosumab alle 4 bzw. alle 2 Wochen erfolgte. Hierbei wurde ausschließlich die 2-wöchige (N=26), zulassungskonforme Dosierung für die Nutzenbewertung herangezogen. Des Weiteren wurde für die Nutzenbewertung die einarmige Studie UX023-CL205 (N=13), für die ausschließlich die zulassungskonforme Burosumab Dosierung verwendet wurde, vorgelegt. Die Endpunkterhebung erfolgte in den Phase-II-Studien jeweils zur Baseline. Als primärer Endpunkt der Studie UX023-CL201 wurde die Erfassung der „Rachitissymptomatik mittels Rickets Severity Scale (RSS)“ festgelegt. Der primäre Endpunkt der Studie UX023-CL205 war „Serumphosphat“. Darüber hinaus wurden in beiden Studien Endpunkte der Kategorie Mortalität (im Rahmen der Sicherheit), Morbidität sowie Nebenwirkungen erhoben. Die Lebensqualität wurde nur in der Studie UX023-CL201 erfasst

Die Aussagesicherheit der Studien ist limitiert, da aus Mangel an prospektiven parallelen Kontrollgruppen die Studienergebnisse als Veränderung zu Baseline analysiert wurden. Vorher-Nachher-Vergleiche, zudem in Verbindung mit einem offenen, unkontrollierten Studiendesign, sind grundsätzlich mit einem hohen Verzerrungspotential verbunden.

Die in die einarmigen Phase-II-Studien eingeschlossene Patientenpopulation umfasst jeweils pädiatrische XLH Patienten mit Nachweis einer *PHEX*-Mutation oder erhöhtem Level an Serum-iFGF23. Weitere Einschlusskriterien waren ein erniedrigter Serumphosphatwert sowie Serumkreatinin im altersadjustierten Normalbereich. Die Phase-II-Studien unterscheiden sich hinsichtlich weiterer Einschlusskriterien. Im Gegensatz zur Studie UX023-CL205, erfolgte in Studie UX023-CL201 die Festlegung einer Stehhöhe von < 50. Perzentil für Alter und Geschlecht unter Verwendung lokaler normativer Werte als Einschlussvoraussetzung. Beide Studien schließen Patienten mit röntgenologischem Nachweis einer Rachitis ein, jedoch mussten Patienten der Studie UX023-CL201 nach der Studienexpansion zusätzlich einen RSS-Score im Knie von mindestens 1,5 Punkten aufweisen (für Studie UX023-CL205 mussten insgesamt mind. 5 Patienten einen RSS-Score im Knie von mindestens 1,5 Punkten besitzen). Eine zeitgleiche Behandlung mit der konventionellen Therapie (aus oralem Phosphat und aktivem Vitamin D) war in beiden einarmigen Studien kontraindiziert.

Während des Verlaufes der Studie UX023-CL201 wurde das Protokoll auch nach Veröffentlichung von ungeplanten Interimsanalysen durch einige Protokolländerungen und Amendements geändert.

Darüber hinaus wurde vom pharmazeutischen Unternehmer auch ein historischer Vergleich vorgelegt. Dieser basiert auf einem indirekten Vergleich der Studie UX023-CL201 (Burosumab-Therapie) mit der historischen Kohorte aus Studie UX023-CL002 (konventionelle Therapie aus Phosphatsubstitution und aktivem Vitamin D). Ein formaler statistischer Vergleich zwischen den Ergebnissen der Beobachtungsstudie und der Interventionsstudie war dabei nicht geplant, die Gegenüberstellung der Ergebnisse erfolgte deskriptiv. Dieser historische Vergleich unterliegt einem hohen Verzerrungspotential und konnte aufgrund methodischer Limitationen (u.a. Verwendung miteinander korrelierter, verbundener Daten, nicht definierte Erfassungszeiträume, fehlender Nachweis der Vergleichbarkeit der Populationen, retrospektives Studiendesign der Studie UX023-CL002) nicht berücksichtigt werden.

Im Stellungnahmeverfahren wurde zusätzlich zu den beiden einarmigen Studien UX023-CL201 und UX023-CL205 die laufende, multizentrische, randomisierte, offene Phase-3-Studie UX023-CL301 mit einem Datenschnitt zu Woche 40 für die Nutzenbewertung vorgelegt. In der Studie UX023-CL301 wurde Burosumab im Vergleich zur konventionellen

Therapie (orale Einnahme von Phosphat und aktivem Vitamin D) bei Kindern im Alter von 1 bis 12 Jahren mit XLH untersucht. Als primärer Endpunkt der Studie UX023-CL301 wurde die Erfassung der „Rachitissymptomatik mittels Radiographic Global Impression of Change (RGI-C)“ erhoben. Die Randomisierung der Patienten erfolgte stratifiziert nach Rachitisschwere (RSS $\leq 2,5$ vs. $> 2,5$), Alter (< 5 vs. ≥ 5 Jahre) und Region.

Die in die Studie UX023-CL301 eingeschlossene Patientenpopulation umfasste analog zu den einarmigen Studien pädiatrische XLH Patienten (1-12 Jahre) mit Nachweis einer *PHEX*-Mutation; (die auch von der Zulassung umfasste Population der 13-17-Jährigen ist nicht in der Studie UX023-CL301 eingeschlossen).

In der Studie UX023-CL301 wurden Patienten mit radiologischem Nachweis einer Rachitis (RSS-Gesamtscore $\geq 2,0$) sowie erniedrigten Serumphosphatwert, Serum-Kreatinin unterhalb der altersadjustierten oberen Normalbereiche und Serum 25(OH)D über dem unteren Normwert eingeschlossen. Weiteres Einschlusskriterium war die orale Einnahme von Phosphat und aktiven Vitamin D vor der Randomisierung. Zudem erfolgte analog zur Studie UX023-CL201 die Festlegung einer Stehhöhe von < 50 . Perzentil.

Insgesamt 61 Patienten wurden 1:1 in den Behandlungsarm Burosumab (N=29) beziehungsweise in den Behandlungsarm der konventionellen Therapie (N=32) randomisiert. Patienten in der Interventionsgruppe erhielten Burosumab in der 2-wöchigen zulassungskonformen Dosierung, wobei eine zeitgleiche Behandlung mit der konventionellen Therapie kontraindiziert war. In der Kontrollgruppe erhielten alle Patienten die konventionelle Therapie, die individuell dosiert wurde. Über den primären Endpunkt hinaus wurden in der Studie UX023-CL301 Endpunkte der Kategorie Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben. Im Verlauf der Studie UX023-CL301 wurden durch Protokolländerungen und Amendements Änderungen (z.B. Einführung einer einarmigen Extensionsphase, Präzisierung der Ein- und Ausschlusskriterien, Änderung der PROMIS Version von 1.0 auf 2.0) vorgenommen.

Mortalität

In den Studien UX023-CL201, UX023-CL205 und UX023-CL301 traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Rachitissymptomatik mittels Rickets Severity Scale (RSS)

In der Studie UX023-CL201 wurde die Rachitissymptomatik mittels Rickets Severity Scale (RSS) als primärer Endpunkt definiert, um anhand von Röntgenbildern der Handgelenke und Knie die Rachitisschwere auf einer absoluten Skala von 0-10 zu bewerten. Der RSS ist sowohl für die Diagnose als auch für die Verlaufskontrolle von Bedeutung. Ein RSS-Gesamtwert von 10 ist mit einer schweren Rachitis gleichzusetzen, der Wert 0 bedeutet keine Rachitis.

Für den radiologischen Endpunkt RSS konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zu Woche 64 gegenüber Baseline festgestellt werden (LS Mean (SE) [95%-KI]: -1,0 (0,11) [-1,22; -0,79]; $p < 0,0001$). Dieser statistisch signifikante Unterschied konnte auch in Studie UX023-CL205 für den RSS gegenüber Baseline bestätigt werden.

In der Studie UX023-CL301 wurde für den RSS für Burosumab gegenüber der Kontrolle eine statistisch signifikante Veränderung zu Woche 40 (LS Mean [95%-KI]: -1,34 [-1,74; -0,94]; $p < 0,0001$) gezeigt. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise sind nicht geeignet eine hinreichende Korrelation bzw. Validierung des Surrogatendpunktes (Rachitissymptomatik mittels RSS) auf patientenrelevante Endpunkte (wie Schmerzen, Mobilität, Gehvermögen, Mortalität) darzulegen.

Rachitissymptomatik mittels Radiographic Global Impression of Change (RGI-C)

In der Studie UX023-CL301 wurde als primärer Endpunkt zur Messung der Knochenmineralisierung der RGI-C-Score eingesetzt. Die Ratingskala RGI-C bewertet Veränderungen der XLH-assoziierten Rachitis über die Zeit anhand von Röntgenbildern auf einer Skala von -3 bis +3. Dabei bedeutet -3 eine starke Verschlechterung der mit XLH assoziierten Rachitis, und +3 eine fast komplette oder komplette Abheilung der mit XLH assoziierten Rachitis jeweils im Vergleich zu Baseline.

Für den radiologischen Endpunkt RGI-C zeigte sich für Burosumab gegenüber der Kontrolle eine statistisch signifikante Veränderung zu Woche 40 (LS Mean-Differenz [95%-KI]: 1,1 [0,8; 1,2]; $p < 0,001$). Es liegen keine Daten vor, die die Validität des RGI-C als Surrogat für die Morbidität im vorliegenden Anwendungsgebiet belegen.

Serumphosphat

Als primärer Morbiditätsendpunkt wurde in der Studie UX023-CL205 der Serumphosphatwert erfasst.

Die Erhöhung des pathologisch erniedrigten Serumphosphatwertes bis zum Erreichen des Normbereiches ist als Therapieziel der klinisch bedeutsame Parameter. Für den Serumphosphatwert zeigte sich zu Woche 40 ein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber Baseline (LS Mean (SE) [95%-KI]: 0,96 (0,12) [0,73; 1,20]; $p < 0,0001$). Diese statistisch signifikante Erhöhung des Serumphosphatwertes gegenüber Baseline wird in Studie UX023-CL201 zu Woche 64 bestätigt.

Des Weiteren wurde auch in der Studie UX023-CL301 ein Unterschied für den Serumphosphatwert im Vergleich zu Baseline zu Woche 40 festgestellt (LS Mean (SE) : 0,92 (0,08). Zudem zeigte sich für den Serumphosphatwert in Studie UX023-CL301 für Burosumab gegenüber der konventionellen Therapie eine statistisch signifikante Veränderung zu Woche 40 (LS Mean-Differenz [95%-KI]: 0,71 [0,52; 0,91]; $p < 0,0001$). Die Ergebnisse zum Serumphosphatwert deuten darauf hin, dass der Serumphosphat-Spiegel unter Therapie mit Burosumab den Normalbereich erreicht und der durch den Gendefekt verursachte pathologisch veränderte Serumphosphat-Spiegel stabilisiert wird.

Anthropometrische Parameter: Körpergröße

Im Rahmen der Studien wurde die Körpergröße der Patienten über die Veränderung der Stehhöhe während des Zeitraums von 64 bzw. 40 Wochen als z-Score und als Perzentile erhoben. Die anthropometrischen Parameter werden, insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen, als patientenrelevante Morbiditätsparameter eingeschätzt. Angaben, die für das Alter und Geschlecht adjustiert wurden (z-Scores), werden gegenüber absoluten Werten bevorzugt. Die Ergebnisse der z-Scores basieren auf einem Vergleich zwischen Baseline und Woche 40 bzw. 64. Die z-Scores der Referenzpopulation basieren auf einer Stichprobe gesunder Kinder aus den USA. Länderspezifische z-Scores wurden nicht berücksichtigt. Spezifische Wachstumsdiagramme für Kinder mit XLH wurden vom Hersteller nicht vorgelegt.

Für die Population der 5-12-Jährigen konnte in der Studie UX023-CL201 unter Burosumab-Therapie eine statistisch signifikante Verbesserung der Stehhöhe zu Woche 64 gegenüber Baseline gezeigt werden (z-Score Erhöhung um 0,19 (LS Mean (SE) [95%-KI]: 0,19 (0,05) [0,09; 0,29]; $p = 0,0002$)), wobei die klinische Relevanz dieser statistisch signifikanten Verbesserung nicht einschätzbar ist.

In Studie UX023-CL205 (1-4 Jahre) zeigte sich hingegen weder für den z-Score, noch für die Perzentile für Alter und Geschlecht eine statistisch signifikante Veränderung in der Stehhöhe bzw. Liegelänge zu Woche 40.

In Studie UX023-CL301 wurde das Wachstum als Veränderung der Stehhöhe bei Patienten ≥ 2 Jahre erfasst, wohingegen die Liegelänge für Kinder < 2 Jahre bzw. für Kinder, die nicht in der Lage waren für die Messung zu stehen, erhoben wurde. Es wurden hinsichtlich des z-Scores in der Stehhöhe bzw. Liegelänge keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Burosumab-Therapie und der konventionellen Therapie zu Woche 40 festgestellt.

Motorische Funktion: 6-Minuten-Gehtest (6MWT)

Die Gehfähigkeit wurde in Studie UX023-CL201 mittels des 6MWT erhoben. Dabei wurde ein modifiziertes Vorgehen entgegen dem American Thoracic Society-Statement gewählt. Die Messung der körperlichen Belastbarkeit des Patienten bzw. der Bewältigung von Aktivitäten des täglichen Lebens stellt grundsätzlich einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Der 6MWT ist ein standardisiertes und etabliertes Instrument zur Bestimmung körperlicher Belastbarkeit (Gehstrecke, die Patienten innerhalb von 6 Minuten zurücklegen können). Es zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung der Laufstrecke um 52,7 Meter gegenüber Baseline (LS Mean (SE) [95%-KI]: 52,67 (8,82) [35,39; 69,95]; $p < 0,0001$). Es kann nicht abgeschätzt werden, inwiefern die erweiterte Gehstrecke auf das zunehmende Alter und der Entwicklung der Patienten zurückzuführen ist.

In der Studie UX023-CL205 wurde die Gehfähigkeit nicht erhoben.

Innerhalb der Studie UX023-CL301 wurde der 6MWT bei Kindern eingesetzt, die zur Baseline mindestens 5 Jahre alt waren, wobei kein statistisch signifikanter Unterschied in der Veränderung der 6MWT-Distanz zu Woche 40 zwischen Burosumab und der konventionellen Therapie festgestellt werden konnte.

Motorische Funktion: Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency (BOT-2)

Die mechanische Funktion, Gang und Mobilität wurde in Studie UX023-CL201 anhand des BOT-2 erfasst. Der BOT-2 misst die grob- und feinmotorischen Fähigkeiten (Feinmotorische Steuerung, Handkoordination, Körperkoordination und Kraft und Gewandtheit) von Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 21 Jahren. Der pharmazeutische Unternehmer erhob lediglich die Skala „Kraft und Gewandtheit“ als eine von vier Skalen des BOT-2. Verbesserungen in der motorischen Funktion werden als patientenrelevant eingeschätzt. Es wurde eine Verbesserung in der Skala „Kraft und Gewandtheit“ (Perzentile) zu Woche 64 gegenüber Baseline festgestellt (MWD [95%-KI]: 14,2 [9,25; 19,15]; ($p < 0,0001$). Diese statistisch signifikante Verbesserung war auch für den normierten Score der Skala „Kraft und Gewandtheit“ (MWD [95%-KI]: 4,4 [1,99; 6,81]; ($p = 0,001$), und für die Untertests „Schnelligkeit und Geschicklichkeit“ (MWD [95%-KI]: 3,0 [1,49; 4,51]; ($p = 0,0004$) und „Kraft“ (MWD [95%-KI]: 0,9 [1,49; 4,51]; ($p = 0,03$) zu beobachten. Die klinische Relevanz dieser gezeigten Veränderung bleibt jedoch unklar.

In der Studie UX023-CL205 wurde die grobmotorische Funktion mittels BOT-2 nicht erfasst.

Funktion und Schmerzen mittels POSNA PODCI

Der POSNA PODCI ist ein Instrument zur Bewertung der allgemeinen Gesundheit, der Schmerzen und der Fähigkeit, an Alltagsaktivitäten sowie lebhaften Aktivitäten teilzunehmen und wurde für Kinder und Jugendliche im Alter von zwei bis 18 Jahren mit Knochen- und Muskelerkrankungen entwickelt. Die Scores reichen von 0 bis 100, wobei niedrigere Werte eine größere Beeinträchtigung bedeuten.

Der POSNA PODCI wurde während des Studienverlaufes eingesetzt, um den Funktionsstatus der Patienten zu bewerten. Auf der „globalen Funktionsskala“ zeigte sich eine statistisch signifikante Veränderung zu Woche 64 gegenüber Baseline (LS Mean [95%-KI]: 6,02 [0,72; 11,33]; $p = 0,026$). Diese statistisch signifikante Veränderung wurde auch in

zwei der vier eingehenden Funktionsskalen „Funktion der oberen Extremitäten“ (LS Mean [95%-KI]: 1,9 [0,10; 3,68]; $p=0,038$) und „Sport/körperliche Funktion“ (LS Mean [95%-KI]: 7,7 [2,58; 12,91]; $p=0,003$) festgestellt. Dahingegen wurde sowohl für die Funktionsskalen „Transfer und Mobilität“, „Schmerz und Wohlbefinden“ als auch für die Skala „Glück und Zufriedenheit“ kein statistisch signifikantes Ergebnis zu Woche 64 erzielt.

Allerdings ist die Veränderung des Scores des POSNA-PODCI aus den folgenden Gründen weder aussagekräftig noch bewertbar: Die Änderungssensitivität des Instruments wird als unzureichend angesehen. Der pharmazeutische Unternehmer präsentiert Untersuchungen zur Änderungssensitivität, die auf Daten der zulassungsbegründeten Studie UX023-CL201 beruhen. Dies wird aufgrund der mangelnden externen Validität als kritisch angesehen. Zudem werden mit dem RSS und SF-10 Ankerinstrumente eingesetzt, deren Geeignetheit in diesem Fall als unzureichend eingeschätzt wurde. Darüber hinaus wurden in der untersuchten Population Deckeneffekte im POSNA-PODCI sichtbar, was darauf hindeutet, dass die Beeinträchtigungen in Funktion und Schmerz in der vorliegenden Studienpopulation nicht adäquat bzw. ausreichend differenziert abgebildet werden können. Somit ist unklar, ob das Instrument POSNA-PODCI tatsächliche Veränderungen über die Zeit valide erfasst bzw. ob gemessene Veränderungen auch tatsächliche Veränderungen darstellen. Es fehlen weiterhin Angaben zu einer klinischen Relevanzschwelle.

Schmerzen, körperliche Funktion und Fatigue mittels Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS)

In der Studie UX023-CL301 wurde der PROMIS-Fragebogen zur Erfassung von Schmerzen, körperlicher Funktion und Fatigue bei Patienten ≥ 5 Jahre eingesetzt.

PROMIS ist ein System, das aus domänenspezifischen Instrumenten (als Itembanken) zur Beurteilung des Wohlbefindens der Patienten besteht.

In der RCT wurden Items aus den PROMIS-Itembanken der Domänen Schmerz, Physical Function und Fatigue (Version 2.0) ausgewählt und eine statische Fragebogenversion zur Selbst- und Fremdeinschätzung generiert, wobei die Items nicht vollständig den Items der von den Entwicklern vorgeschlagenen Short-Forms entsprechen. Es erfolgte eine gemeinsame Auswertung der Daten aus Selbsteinschätzung (≥ 8 Jahre) und Fremdeinschätzung (5-7 Jahre). Inwiefern die gemeinsame Auswertung von Daten aus Selbst- und Fremdeinschätzung der PROMIS-Methodik möglich ist, geht aus den Beschreibungen und Untersuchungen zum Instrument nicht hervor. Weiterhin bestehen Einschränkungen bezüglich der Änderungssensitivität.

Es zeigte sich in der Domäne Schmerzbeeinträchtigung (Paediatric Pain Interference Score) ein statistisch signifikanter Unterschied im T-Score zugunsten Burosumab im Vergleich zur konventionellen Therapie (LS Mean-Differenz [95%-KI]: -5,0 [-9,3; -0,8]; $p=0,0212$). Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wird die Effektstärke mittels Hedges' g ([95%-KI]: -0,7 [-1,4; 0,0]) betrachtet. Das 95%-Konfidenzintervall liegt nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2, sodass sich nicht ableiten lässt, dass der in den Mittelwertdifferenzen beobachtete Effekt klinisch relevant ist.

Dahingegen konnte für die Domänen Physical Function und Fatigue kein statistisch signifikanter Unterschied im T-Score zwischen Burosumab und der konventionellen Therapie erzielt werden.

Aufgrund der beschriebenen methodischen Unsicherheiten sowie der unklaren klinischen Relevanz der statistisch signifikanten Verbesserung in der Domäne Schmerzbeeinträchtigung, ist der beschriebene Effekt unter Burosumab-Therapie im Vergleich zur konventionellen Therapie in seiner Bedeutung unklar und nicht eindeutig quantifizierbar.

Schmerzintensität mittels Faces Pain Scale-Revised (FPS-R)

Die Erhebung der Schmerzintensität erfolgte in der Studie UX023-CL301 für Patienten ≥ 5 Jahre mittels FPS-R. Die Faces Pain Scale – Revised (FPS-R) ist eine selbstberichtete Skala zur Erhebung der Intensität akuter Schmerzen von Kindern. Die FPS-R stellt Schmerzintensität grafisch auf einer 6-Punkte-Skala dar.

Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Burosumab und der konventionellen Therapie hinsichtlich der mittels FPS-R gemessenen Veränderung der akuten Schmerzintensität zu Woche 40 gezeigt werden.

Lebensqualität

Die Lebensqualität der pädiatrischen Patienten wurde sowohl in der einarmigen Studie UX023-CL201 als auch in der vergleichenden RCT UX023-CL301 mit Hilfe der Short Form Health Survey-10 for Children (SF-10) erfasst. Der SF-10 ist ein durch Eltern ausgefüllter Fragebogen zur Beurteilung der körperlichen und psychosozialen Lebensqualität bei gesunden und kranken Kindern. Dieser Fragebogen kann aufgrund fehlender Informationen zu verschiedenen Testgütekriterien hinsichtlich seiner Validität derzeit nicht abschließend beurteilt werden.

Nebenwirkungen

SUE, Abbruch wegen UE

Innerhalb der einarmigen Studien UX023-CL201 und UX023-CL205 traten unter Behandlung mit Burosumab insgesamt zwei UE mit CTCAE-Grad 3 auf. In Studie UX023-CL205 wurde ein SUE dokumentiert. In den Studien UX023-CL201 und UX023-CL205 führte kein UE zum Studienabbruch. Aufgrund der geringen Anzahl der in der Studie aufgetretenen Ereignisse, sowie durch methodische Limitationen der einarmigen Studien lassen sich keine nutzenbewertungsrelevanten Aussagen zum Nebenwirkungsprofil bei Kindern- und Jugendlichen ableiten.

In der RCT UX023-CL301 traten unter Burosumab-Therapie mehr Ereignisse im Vergleich zur konventionellen Therapie hinsichtlich des Auftretens von UE CTCAE-Grad ≥ 3 (Relatives Risiko [95%-KI]: 2,2 [0,4; 11,2]) und SUE (Relatives Risiko [95%-KI]: 3,3 [0,4; 30,1]). Weder unter Burosumab Behandlung noch unter der konventionellen Therapie führte eines der UE zum Therapieabbruch bzw. Tod der XLH-Patienten.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse auf Ebene der SOC und PT (mit einem Cut-off bei $\geq 10\%$ Inzidenz in einem der Arme sowie einem Unterschied von mindestens 10% zwischen den Armen) waren in der Studie UX023-CL301: allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Burosumab (75,9%) vs. konventionelle Therapie (25,0%) - insbesondere Pyrexie (51,7% vs. 18,8%) und Reaktionen an der Injektionsstelle (24,1% vs. 0%), Gastrointestinale Störungen (69,0% vs. 46,9%) – überwiegend Übelkeit (37,9% vs. 25%), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (65,5% vs. 28,1%), Erkrankungen des Muskels, des Skeletts und Bindegewebes (51,7% vs. 40,6%), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (34,5% vs. 6,3%), Verletzungen, Vergiftungen und prozedurale Komplikationen (27,6% vs. 6,3%), Untersuchungen (27,6% vs. 12,5%) sowie Ohren- und Labyrinthstörungen (17,2% vs. 6,3%).

Im Burosumab- Arm treten vermehrt Nebenwirkungen auf.

Gesamtbewertung/ Fazit

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Burosumab wurden neben zwei die Zulassung begründenden einarmigen Phase-II-Studien UX023-CL201, UX023-CL205 auch eine randomisierte, kontrollierte, offene Studie der Phase-III UX023-CL301 vorgelegt.

Aus den Studien UX023-CL201, UX023-CL205 und UX023-CL301 ergeben sich Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen.

In keiner der Studien traten Todesfälle auf. Als Endpunkte in der Kategorie Morbidität wurden die Rachitissymptomatik mittels RGI-C und RSS, Serumphosphat, die Körpergröße: Stehhöhe bzw. Liegelänge, körperliche Belastbarkeit mittels 6MWT, motorische Funktion mittels BOT-2, Funktion und Schmerzen mittels POSNA-PODCI, Schmerzen, körperliche Funktion und Fatigue mittels PROMIS sowie die Schmerzintensität mittels FPS-R erfasst. In allen drei Studien ergaben sich statistisch signifikante Erhöhungen des Serumphosphatspiegels. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass der Serumphosphat-Spiegel unter der Therapie mit Burosumab den Normalbereich erreicht. In beiden einarmigen Studien zeigen sich statistisch signifikante Verbesserungen des RSS im Vergleich zu Baseline. Für den RSS zeigen sich zudem in der Studie UX023-CL301 statistisch signifikante Veränderungen zugunsten von Burosumab gegenüber der Kontrolle. Auch für den in der Studie UX023-CL301 erhobenen Endpunkt RGI-C ergaben sich statistisch signifikante Veränderungen zugunsten von Burosumab gegenüber der Kontrolle. Die Surrogatvalidierung für die beiden radiologischen Endpunkte RSS und RGI-C wurde jedoch für patientenrelevante Endpunkte nicht ausreichend belegt.

Der in der einarmigen Studie UX023-CL201 erhobene Endpunkt der Verbesserung der 6MWT zeigt gegenüber Baseline einen statistisch signifikanten Unterschied, es kann jedoch nicht abschließend bewertet werden, inwieweit die erweiterte Gehstrecke auf das zunehmende Alter und Entwicklung der Patienten zurückzuführen ist. In der kontrollierten Studie UX023-CL301 zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied. Im Endpunkt motorische Funktion mittels BOT-2 in der Skala „Kraft und Gewandtheit“ (einarmige Studie UX023-CL201) zeigt sich eine Verbesserung gegenüber Baseline, wobei die klinische Relevanz der Veränderung unklar bleibt. Weiterhin wird im Endpunkt Schmerzbeeinträchtigung, erhoben durch den PROMIS, in der Domäne Pediatric Pain Interference Score (vergleichende RCT UX023-CL301) ein Vorteil zugunsten Burosumab festgestellt, der in seiner Bedeutung unklar und in seinem Ausmaß nicht quantifizierbar ist. Es liegen keine verwertbaren Daten zur Lebensqualität vor (Studien UX023-CL201, UX023-CL301) bzw. es fand keine Erhebung statt (Studie UX023-CL205). Unter der Burosumab-Behandlung traten in Studie UX023-CL301 vermehrt Nebenwirkungen auf.

In der Gesamtschau verbleibt ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen.

Im Ergebnis stellt der G-BA auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Burosumab zur Behandlung von Kindern ab 1 Jahr und Jugendlichen in der Skelettwachstumsphase mit X-chromosomaler Hypophosphatämie (XLH) und röntgenologischem Nachweis einer Knochenerkrankung fest.

2.1.3 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Burosumab 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.

Zu der randomisierten, kontrollierten Studie UX023-CL301 hat der pharmazeutische Unternehmer im Stellungnahmeverfahren die Ergebnisse des Datenschnitts zu Woche 40 vorgelegt. Die finalen Ergebnisse dieser Studie sind der EMA im Juli 2019 vorzulegen. Diese finalen Ergebnisse der Studie UX023-CL301 sind auch für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V relevant. Um diese relevanten Daten zu der Behandlung mit Burosumab zu patientenrelevanten Endpunkten bewerten zu können, wird eine Befristung der Geltungsdauer dieses Beschlusses bis zum 1. Oktober 2019 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 Burosumab 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 Burosumab einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Nr. 5 VerfO). Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung von Burosumab 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 Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden Patientenzahlen zugrunde gelegt, die sich auf die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier stützen. Die dort angegebene Anzahl an Patienten in der GKV-Zielpopulation ist allerdings mit Unsicherheiten behaftet. So wurde innerhalb der eingeschlossenen Patientengruppe der 14- bis unter 18-Jährigen angenommen, dass sich hiervon nur ein geringer Anteil in der Skelettwachstumsphase befindet. Demzufolge stellt die angegebene Spanne eine Unterschätzung der Patientenzahl dar.

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 Crysvida® (Wirkstoff: Burosumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. August 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004275/WC500245537.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Burosumab soll nur durch in der Therapie von Patienten mit Knochenstoffwechselerkrankungen erfahrene Ärzte erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

2.4 Therapiekosten

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

Die Fachinformation sieht für Burosumab eine subkutane Dosierung von 0,8 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen vor.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/ Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Burosumab	alle 2 Wochen	26	1	26

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit vom Körpergewicht (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“² zugrunde gelegt. Für die Berechnung der Spanne der Jahrestherapiekosten wurde das durchschnittliche Körpergewicht von Kindern mit 1 Jahr (11,6 kg) und der 17 bis < 18 Jährigen (67 kg) zugrunde gelegt. Die Untergrenze der Dosisspanne mit 9,28 mg ergibt sich aus dem durchschnittlichen Körpergewicht von Kindern mit 1 Jahr (11,6 kg), wohingegen die Obergrenze der Dosisspanne mit 53,6 mg sich aus dem durchschnittlichen Körpergewicht der 17 bis < 18 Jährigen (67 kg) ableitet. Jede Dosis wurde auf 10 mg genau berechnet; in diesem Fall jeweils aufgerundet.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung (mg/kg KG)	Dosis/Patient (mg)/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke (mg)/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel					
Burosumab	0,8	9,28 mg – 53,6 mg	1x 10 mg – 2x 30 mg	26	26 DFL à 10 mg – 52 DFL à 30 mg
DFL: Durchstechflaschen					

Kosten:

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.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Burosumab	1 DFL à 10 mg	4.162,39 €	1,77 €	237,14 €	3.923,48 €
	1 DFL à 30 mg	12.466,92 €	1,77 €	711,41 €	11.753,74 €
DFL: Durchstechflasche					

Stand Lauer-Taxe: 15. September 2018

² Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2017: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 12.09.2018]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile

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 Fach- oder Gebrauchsinformation 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. Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

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 12. April 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Burosumab beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 16. Juli 2018 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 6. August 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 21. August 2018 statt.

Mit Schreiben vom 21. August 2018 wurde der G-BA mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Die vom G-BA erstellten Amendments wurden dem G-BA am 13. September 2018 übermittelt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 25. September 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. Oktober 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. Juli 2018	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	14. August 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	21. August 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung; Beauftragung des G-BA mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	28. August 2018 4. September 2018 18. September 2018	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	25. September 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. Oktober 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 4. Oktober 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken