

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 – Patisiran

Vom 22. März 2019

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Patisiran (Onpattro®) gemäß Fachinformation.....	3
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens.....	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung	10
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	11
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	11
2.4	Therapiekosten.....	11
3.	Bürokratiekosten	14
4.	Verfahrensablauf	14

1. Rechtsgrundlage

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

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 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Patisiran ist der 1. Oktober 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 27. September 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Patisiran zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 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. Januar 2019 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 G18-14) 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 Patisiran 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 Patisiran (Onpattro®) gemäß Fachinformation

Onpattro wird zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 angewendet.

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

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Patisiran wie folgt bewertet:

Für Patisiran zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 liegt ein beträchtlicher Zusatznutzen vor.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V die multizentrische, randomisierte, verblindete, kontrollierte Studie APOLLO vor, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Patisiran ggü. Placebo bei Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) untersuchte. In der Studie wurden 225 erwachsene Patienten mit hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien I bzw. II eingeschlossen. Die Randomisierung der Patienten zur Interventions- bzw. Kontrollgruppe erfolgte im Verhältnis 2:1. Ausgeschlossen wurden Patienten im höchsten Stadium III, Patienten mit einer zurückliegenden oder geplanten Lebertransplantation und Patienten mit einem NYHA (New York Heart Association)-Score > 2, akuten Koronarsyndrom in den letzten 3 Monaten, oder einer instabilen Angina oder einer unkontrollierten kardialen Arrhythmie. Die mittlere Behandlungsdauer der Patienten in der Studie APOLLO betrug 18 Monate im Patisiran- und 15 Monate im Kontrollarm (Median jeweils 19 Monate). Im Rahmen der Nachbeobachtung hatten die Patienten die Möglichkeit, an der Open-Label-Extensionsstudie (ALN-TTR-02-006) teilzunehmen, in welcher alle Patienten Patisiran erhalten. Die geplante Studiendauer der Studie beträgt ca. 5 Jahre. Derzeit ist diese noch laufend. Im Stellungnahmeverfahren legte der pharmazeutische Unternehmer Daten der Interimsanalyse (Datenschnitt: 8. Januar 2019 nach 52 Wochen Behandlung) vor. Aufgrund des fehlenden Vergleichs sind die Daten der der Open-Label-Extensionsstudie jedoch nicht für die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V geeignet.

In der Studie APOLLO waren die Patienten zu Studienbeginn im Mittel 62 Jahre alt und im Durchschnitt lag die Erstdiagnose 2,5 Jahre vor Einschluss in die Studie zurück. 53 % der eingeschlossenen Patienten hatten bereits einen Transthyretin-Stabilisator erhalten (33 % mit Tafamidis, 20 % mit Diflunisal). Die Einnahme von Tafamidis oder Diflunisal in der Studie war entsprechend dem Studienprotokoll nicht erlaubt, jedoch konnten Patienten, die die Studienmedikation abbrachen, eine alternative Therapie, z. B. mit Transthyretin-Stabilisatoren, beginnen und in der Studie verbleiben. Insgesamt begann ein Patient im Patisiran-Arm und 7 Patienten im Kontrollarm eine Therapie mit einem Transthyretin-Stabilisator. In der Studie APOLLO nahmen alle Patienten mindestens eine Begleitmedikation ein. Dabei waren im Patisiran- bzw. im Kontrollarm die häufigsten Begleitmedikationen Retinol (77 % vs. 73 %), Paracetamol (43 % vs. 35%), Pregabalin (30 % vs. 35 %), Gabapentin (26 % vs. 30 %), Furosemid (23 % vs. 38 %) und Loperamid (22 % vs. 18 %).

Das Verzerrungspotential auf Studienebene ist niedrig einzuschätzen.

Ergebnisse der Studie APOLLO:

Mortalität

Mortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erfasst. Es verstarben 7 (4,7 %) Patienten im Patisiran- und 6 (7,8 %) Patienten im Kontrollarm. Die Ergebnisse sind nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen.

Morbidität

Polyneuropathische Symptomatik (mNIS+7)

Als primärer Endpunkt wurde die Veränderung der polyneuropathischen Symptomatik (ermittelt über den mNIS+7, modified Neuropathy Impairment Score + 7) erfasst. Der mNIS+7 basiert auf einer neurologischen Untersuchung und soll verschiedene Aspekte einer neuropathischen Symptomatik erfassen. Der mNIS+7 besteht aus fünf Domänen, die jeweils eine unterschiedliche Wichtung aufweisen: NIS-Weakness (maximal 192 Punkte; erfasst Beeinträchtigungen der Muskelkraft in den unteren und oberen Extremitäten sowie in der von kranialen Nerven versorgten Muskulatur), NIS-Reflexes (maximal 20 Punkte), Quantitative Sensory Testing (QST, maximal 80 Punkte; misst Hitze- und Berührungsempfindlichkeit), die Summe aus 5 Nervenleitungstests (maximal 10 Punkte, misst die Nerven-/Reizweiterleitung) und für die autonome Dysfunktion der lageabhängige Blutdruck (maximal 2 Punkte). Der Wert des mNIS+7 kann dabei 0 bis 304 Punkte annehmen, wobei höhere Werte auf stärkere Einschränkungen hindeuten.

In der Studie APOLLO lag der mittlere Wert des mNIS+7 zu Studienbeginn im Patisiran-Arm bei 81 und im Kontrollarm bei 75 Punkten. Nach der 18-monatigen Behandlungszeit lag der mittlere Wert des mNIS+7 im Patisiran-Arm bei 75 Punkten und im Kontrollarm bei 101 Punkten. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant zugunsten von Patisiran.

Eine vollständige Validierung des mNIS+7 wurde nicht vorgenommen. Auch für die dem mNIS+7 zugrundeliegenden Skalen wurden im Dossier keine aussagekräftigen Validierungsstudien vorgelegt. Ferner sind die Kriterien für die Gewichtung der einzelnen Domänen nicht ausreichend dargelegt.

Da die Polyneuropathie bei hATTR-Amyloidose mit Einschränkungen der Muskelkraft bis zu Paresen und Muskelatrophie einhergeht, wird der Muskelkraft im mNIS+7 eine Bedeutung zugesprochen und aus diesem Grund die Domäne NIS-Weakness mit 192 von insgesamt 304 Punkten entsprechend hoch gewichtet. Vor diesem Hintergrund erscheint die deutlich niedrigere Gewichtung von Domänen wie beispielsweise der Untersuchungsbefunde zu Muskelreflexen im mNIS+7 grundsätzlich nachvollziehbar. Unklar bleibt jedoch, warum im mNIS+7 die autonomen Funktionen mit maximal zwei Punkten für den lageabhängigen Blutdruck sehr niedrig gewichtet werden. In der Domäne NIS-Weakness waren die Einschränkungen der Patienten zu Studienbeginn relativ niedrig ausgeprägt (ca. 30 Punkte) und es ist auf alleiniger Basis dieser Befunde unklar, inwieweit die gemessenen Änderungen (Zunahme um einen Punkt im Patisiran-Arm und um 17 Punkte im Kontrollarm) für den Patienten spürbar sind.

Vor dem Hintergrund der bestehenden Unsicherheiten wird der mNIS+7 für die Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

mittlere Ganggeschwindigkeit (10-MWT)

Die mittlere Ganggeschwindigkeit wurde in der Studie APOLLO mittels dem 10-Meter Gehstest (10-MWT) gemessen und erfasst damit die körperliche Funktionalität der Patienten. Dabei wurde die Geschwindigkeit (in Meter pro Sekunde) gemessen, in der Patienten eine Strecke von 10 Metern ohne fremde Hilfe zurücklegen können. Der Einsatz von Gehhilfen war dabei erlaubt. Der Endpunkt wird als patientenrelevant angesehen.

Zu Studienbeginn lag die mittlere Ganggeschwindigkeit bei beiden Behandlungsgruppen bei ca. 0,8 m/s. Nach 18 Monaten Behandlung betrug die mittlere Gehgeschwindigkeit der Patienten 0,85 m/s im Patisiran- und 0,56 m/s im Kontrollarm. Der Unterschied von 0,31 m/s ist statistisch signifikant (95%-KI [0,23; 0,39]; $p < 0,001$) und es handelt sich nach Berechnung des Hedges' g auch um einen klinisch relevanten Effekt.

Symptome einer autonomen Neuropathie (COMPASS-31)

Der Patientenfragebogen Composite Autonomic Symptom Score (COMPASS-31) erfasst in 31 Fragen Vorliegen, Häufigkeit, Schweregrad und zeitliche Entwicklung verschiedener autonomer Dysfunktionen. Die Gesamtpunktzahl kann 0 bis 100 annehmen, wobei die höhere Punktzahl höhere Beschwerden angibt. Der Endpunkt wird als patientenrelevant angesehen.

Zu Studienbeginn lagen die Werte des COMPASS-31 bei beiden Behandlungsgruppen bei ca. 30 Punkten. Nach 18 Monaten Behandlung betrugen diese 25,6 im Patisiran- und 33,1 im Kontrollarm. Der Unterschied von -7,5 Punkten ist statistisch signifikant zugunsten von Patisiran (95%-KI [-11,9; -3,2]; $p < 0,001$). Das 95%-Konfidenzintervall des Hedges' g liegt dabei 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.

Gehfähigkeit (PND-Score und FAP-Stadium)

Die Veränderung der Mobilität und des Neuropathie-Stadiums des Patienten wurden über den PND-Score und das FAP-Stadium per Fremdbeurteilung erfasst. Es wird dabei in folgende Stadien unterschieden:

Der PND-Score wird in Stadium I (Sensibilitätsstörung in den Gliedmaßen ohne motorische Störung), II (Eingeschränkte Gehfähigkeit, keine Gehhilfe notwendig), IIIA (Gehen nur mit einem Stock oder einer Krücke), IIIB (Gehen nur mit zwei Stöcken oder Krücken) oder IV (Rollstuhl notwendig oder bettlägerig) unterschieden.

Das FAP-Stadium wird unterteilt in Stadium 0 (Keine Beschwerden), I (Keine Einschränkungen der Mobilität, aber milde Beschwerden), II (Mobilität nur mit Gehhilfe) oder III (Mobilität nur mit Rollstuhl oder bettlägerig).

Gehfähigkeit, gemessen anhand des PND-Scores bzw. des FAP-Stadiums, wird als patientenrelevant erachtet.

Zu Studienbeginn wiesen die Patienten das PND-Stadium I (ca. 25 %), II (ca. 29 %) und IIIA (ca. 28 %) bzw. das FAP-Stadium I oder II (je ca. 50 %) auf.

Nach 18 Monaten zeigte sich im Patisiran-Arm bei einem großen Teil der Patienten eine unverändertes PND- bzw. FAP-Stadium (bei ca. 65 % bzw. 76 %). Im Kontrollarm war der Anteil der Patienten mit unverändertem Stadium geringer (ca. 30 % bzw. 44 %). Darüber hinaus war der Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung im Kontrollarm etwa doppelt so hoch wie im Patisiran-Arm (PND: ca. 42 % vs. 20 %, FAP: 27 % vs. 14 %). Da die Ergebnisse hinsichtlich des PND-Scores und des FAP-Stadiums nur deskriptiv dargestellt wurden, können keine Aussagen hinsichtlich einer statistischen Signifikanz und klinischen Relevanz dieser Ergebnisse getroffen werden.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Die globale Einschätzung des Gesundheitszustandes wurde durch die Patienten mit der EQ-5D VAS (Euro Quality Visual Analogue Scale) erfasst. Diese kann eine Punktzahl von 0 bis 100 annehmen, wobei höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand darstellen. Der Endpunkt wird als patientenrelevant angesehen.

In den beiden Studienarmen betrugen die Werte zu Studienbeginn ca. 55-56 Punkte. Nach der 18-monatigen Behandlungszeit betrugen diese ca. 57 Punkte im Patisiran- und ca. 48 Punkte im Kontrollarm. Der Unterschied von 9,5 Punkten ist statistisch signifikant zugunsten von Patisiran (95%-KI [4,3; 14,8]; $p < 0,001$). Dieser Effekt ist klinisch relevant (Hedges' g 0,53, 95%-KI [0,21; 0,85]).

Einschränkungen bezüglich Alltagsaktivitäten (R-ODS)

Der Fragebogen Rasch built Overall Disability Scale (R-ODS) erfasst die aktuelle körperliche Funktionsfähigkeit der Patienten über 24 Fragen zu Alltagsaktivitäten. Der Gesamtscore kann Werte zwischen 0 und 48 annehmen, wobei eine höhere Punktzahl auf eine geringere Einschränkung hinweist. Der Endpunkt wird als patientenrelevant angesehen.

Zu Studienbeginn betrug der mittlere R-ODS bei den Patienten ca. 30 Punkte. Nach 18 Monaten Behandlung wiesen die Patienten im Patisiran-Arm mit 29,5 Punkten eine gleichbleibende Einschränkung auf, wobei sich der R-ODS im Kontrollarm verschlechterte (21 Punkte). Dieser Unterschied von 9 Punkten ist statistisch signifikant zwischen den Behandlungsgruppen (95%-KI [7,0; 10,9]; $p < 0,001$) und nach Berechnung des Hedges' g handelt es sich auch um einen klinisch relevanten Effekt.

Zwischenfazit Morbidität

Für den Endpunkt Morbidität liegen in der Studie APOLLO statistisch signifikante und klinisch relevante Ergebnisse zur mittleren Ganggeschwindigkeit (mittels 10-MWT) Gesundheitszustand (mittels EQ-5D VAS) und Einschränkungen bezüglich Alltagsaktivitäten (mittels R-ODS) zugunsten von Patisiran vor.

Bei allen Morbiditätsendpunkten war die Anzahl der Patienten, die im Kontrollarm berücksichtigt werden konnten deutlich geringer als im Patisiran-Arm (70 - 73 % vs. 93 %). Dieses Ungleichgewicht hinsichtlich fehlender Werte führt zu einem erhöhten Verzerrungspotential aller Morbiditätsendpunkte.

In der Gesamtschau der positiven Ergebnisse der Morbiditätsendpunkte mittlere Ganggeschwindigkeit, Gesundheitszustand und Einschränkungen bezüglich Alltagsaktivitäten kann ein beträchtlicher Zusatznutzen für Patisiran abgeleitet werden.

Lebensqualität

In der Studie APOLLO wurde die krankheitsspezifische Lebensqualität mit Hilfe des Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy (Norfolk QoL-DN) erfasst, welcher zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit einer Neuropathie entwickelt wurde. Dabei umfasst der Fragebogen 35 Fragen und kann einen Gesamtwert von -4 bis 136 annehmen, wobei höhere Werte auf eine schlechtere Lebensqualität hindeuten. Der Endpunkt wird als patientenrelevant angesehen.

Die Patienten wiesen zu Studienbeginn einen Gesamtwert des Norfolk QoL-DN von 59,6 Punkten im Patisiran- bzw. 55,5 Punkten im Kontrollarm auf. Nach der 18-monatigen Behandlungszeit betrug der mittlere Norfolk QoL-DN 55,4 Punkte im Patisiran- bzw. 71,7 Punkte im Kontrollarm. Die Ergebnisse sind statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsarmen (95%-KI [-27,2; -15,0]; $p < 0,001$). Da für den Norfolk-QoL-DN keine valide MID (*Minimal Important Difference*) vorliegt, wurde zur Einschätzung der klinischen Relevanz der Hedges' g ermittelt und es zeigte sich, dass der beobachtete Effekt klinisch relevant ist (Hedges' g -1,05, 95%-KI [-1,39; -0,70]). Der statistisch signifikante Effekt zugunsten von Patisiran zeigte sich auch in allen Subskalen des Norfolk QoL-DN.

Wie bei den Morbiditätsendpunkten, war auch beim Lebensqualitätsfragebogen Norfolk QoL-DN die Anzahl der Patienten, die im Kontrollarm berücksichtigt werden konnten deutlich geringer (62 %) als im Patisiran-Arm (91 %). Dieses Ungleichgewicht hinsichtlich fehlender Werte führt zu einem erhöhten Verzerrungspotential dieses Endpunktes. Dessen unbenommen, kann aufgrund der Ergebnisse des Norfolk QoL-DN für den Endpunkt Lebensqualität ein Zusatznutzen für Patisiran abgeleitet werden, der jedoch in seinem Ausmaß nicht quantifizierbar ist.

Nebenwirkungen

Die Erhebung der unerwünschten Ereignisse (UE) in der Studie APOLLO erfolgte standardisiert gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) unter Verwendung der Systemorganklasse (SOC) und den Preferred Terms (PT). Die Auswertungen basieren dabei auf allen Patienten, die mindestens eine Dosis Patisiran oder Placebo erhalten haben. Die mediane Behandlungsdauer betrug 19 Monate in beiden Studiengruppen und die Nachbeobachtung erfolgte bis 28 Tage nach Beendigung der Studienmedikation.

In beiden Behandlungsgruppen waren die am häufigsten aufgetretenen UE Diarrhö und periphere Ödeme. Dabei traten periphere Ödeme und auch infusionsbedingte Reaktionen im Patisiran-Arm deutlich häufiger als im Kontrollarm auf (periphere Ödeme 30 % vs. 22 %, Infusionsbedingte Reaktionen 19 % vs. 9 %). Stürze und Muskelschwäche wurden im Kontrollarm häufiger als im Patisiran-Arm verzeichnet (Stürze 29 % vs. 17 %, Muskelschwäche 14 % vs. 3 %), auch Anämien und Synkopen traten im Kontrollarm häufiger auf (jeweils 14 % vs. 3 %).

Schwere UE und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Schwere UE traten bei 28,4 % der Patienten im Patisiran- und bei 36,4 % der Patienten im Kontrollarm auf. Als häufigstes schweres UE trat Diarrhö bei 8 % der Patienten in beiden Behandlungsgruppen auf.

Bei der Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (36,5 % im Patisiran- vs. 40,3 % im Kontrollarm). Die häufigsten SUE waren dabei Herzerkrankungen mit ähnlicher Häufigkeit (13 %) in beiden Behandlungsgruppen. Als häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse² (Inzidenz ≥ 5 % und ≥ 5 % Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen) wurden dabei Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, 5,4 % im Patisiran- vs. 11,4 % im Kontrollarm) und Erkrankungen der Nieren- und Harnwege (SOC, 0,7 % im Patisiran- vs. 6,5 % im Kontrollarm) erfasst. Die Unterschiede bzgl. des SOCs Nieren- und Harnwege sind dabei statistisch signifikant unterschiedlich (RR = 0,10, 95 % KI [0,01; 0,88], $p = 0,0373$).

Therapieabbruch wegen UE

Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten, traten im Kontrollarm statistisch signifikant häufiger (14,3 %) als im Patisiran-Arm (4,7 %) auf (RR = 0,33, 95 % KI [0,13; 0,82], $p = 0,0169$). Es ergibt sich daher für diesen Endpunkt ein geringerer Schaden unter Patisiran im Vergleich zu Placebo.

Suizidgedanken, suizidales Verhalten (C-SSRS)

Mit Hilfe der Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS), einem standardisierten klinischen Interview, wurde in der Studie APOLLO erfasst, ob die Patienten suizidale Gedanken, suizidales Verhalten oder selbstverletzendes Verhalten ohne Suizidabsicht zum Studienbeginn, nach 9 und nach 18 Monaten Behandlungszeit aufwiesen.

Zu Studienbeginn wiesen die meisten Patienten keine Suizidalität (67,5 % im Kontrollarm vs. 75,6 % im Patisiran-Arm) oder Suizidgedanken auf (18,2 % im Kontrollarm vs. 14,2 % im Patisiran-Arm). Der Anteil an Patienten mit Suizidgedanken bzw. suizidalem Verhalten³ war

² unter Verwendung der Systemorganklasse (SOC) bzw. Preferred Terms (PT) nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA).

³ jeweils schlechtesten Wert nach der Baseline-Erhebung (entsprechend nach 9 bzw. 18 Monaten Behandlungszeit).

im Kontrollarm (24,7 % bzw. 2,6 %) höher als im Patisiran-Arm (14,9 % bzw. 0 %). Dabei nahm im Kontrollarm der Anteil der Patienten mit Suizidgedanken im Vergleich zu Baseline zu; im Patisiran-Arm blieben die Anteile vergleichbar. Der Anteil an Patienten mit keiner Suizidalität war sowohl zu Baseline als auch nach der Behandlung im Kontrollarm niedriger (Baseline 67,5 %, Post-Baseline 64,9 %) als im Patisiran-Arm (Baseline 75,6 %, Post-Baseline 73,6 %). Insgesamt nahm damit der Anteil an Patienten mit Suizidgedanken im Kontrollarm zu, wobei im Patisiran-Arm keine Zunahme dieses Anteils zu verzeichnen war. Vor dem Hintergrund der heterogenen Werte zu Baseline und da die Daten nur deskriptiv dargestellt wurden, können jedoch keine Aussagen hinsichtlich einer statistischen Signifikanz und klinischen Relevanz der Ergebnisse des C-SSRS getroffen werden.

Zwischenfazit Nebenwirkungen

Hinsichtlich der Nebenwirkungen liegt in der Studie APOLLO ein geringerer Schaden unter Patisiran hinsichtlich unerwünschter Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten, vor.

Da es insgesamt nicht plausibel erscheint, dass bei der Gabe einer Scheinintervention mehr unerwünschte Ereignisse auftreten als bei der Gabe der Studienmedikation, kann nicht ausgeschlossen werden, dass auch Symptome der Grunderkrankung mit den UE erfasst wurden und in dem gezeigten Unterschied resultieren.

Da im Patisiran-Arm die mittlere Behandlungsdauer und der Anteil von Patienten mit mindestens 15 Monaten Behandlungsdauer höher als im Kontrollarm war, kann darüber hinaus nicht ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse zur Sicherheit zuungunsten von Patisiran verzerrt sind. Das Verzerrungspotential wird insgesamt als hoch eingestuft.

Gesamtbewertung

Die multizentrische, randomisierte, verblindete, kontrollierte Studie APOLLO untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Patisiran im Vergleich zu Placebo über 18 Monate bei Patienten mit hereditärer hATTR-Amyloidose.

Für die Endpunktkategorie Mortalität lässt sich auf Basis der vorgelegten Daten keine Aussage zum Zusatznutzen ableiten.

Für den Endpunkt Morbidität liegen in der Studie APOLLO statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile zur mittleren Ganggeschwindigkeit (mittels 10-MWT), Gesundheitszustand (mittels EQ-5D VAS) und Einschränkungen bezüglich Alltagsaktivitäten (mittels R-ODS) zugunsten von Patisiran vor.

Hinsichtlich der krankheitsspezifischen Lebensqualität liegen ebenso statistisch signifikante Ergebnisse des Fragebogens Norfolk-QoL-DN zugunsten von Patisiran vor.

Allerdings muss bei den insgesamt positiven Ergebnissen hinsichtlich der Morbidität und Lebensqualität diskutiert werden, dass ein Ungleichgewicht hinsichtlich fehlender Werte vorlag, da die Anzahl der Patienten, die im Kontrollarm berücksichtigt werden konnten deutlich geringer war als im Patisiran-Arm (Morbidität 70-73 % vs. 93 % bzw. Lebensqualität 62 % vs. 91 %). Dies führt zu einem erhöhten Verzerrungspotential dieser Endpunkte.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegt in der Studie APOLLO ein geringerer Schaden unter Patisiran hinsichtlich unerwünschter Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten, vor. Da im Patisiran-Arm die mittlere Behandlungsdauer und der Anteil von Patienten mit mindestens 15 Monaten Behandlungsdauer höher als im Kontrollarm war, kann darüber hinaus nicht ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse zur Sicherheit zuungunsten von Patisiran verzerrt sind. Das Verzerrungspotential wird insgesamt als hoch eingestuft.

Trotz des hohen Verzerrungspotentials der Endpunkte stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für Patisiran in der Gesamtschau der positiven Ergebnisse der Studie APOLLO auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung als beträchtlich ein.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Onpattro mit dem Wirkstoff Patisiran. Onpattro wurde als Orphan Drug zugelassen und wird zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 angewendet.

Für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V legte der pharmazeutische Unternehmer die multizentrische, randomisierte, verblindete, kontrollierte Studie APOLLO vor, in der 225 Patienten mit hereditärer hATTR-Amyloidose eingeschlossen wurden und die Wirksamkeit und Sicherheit von Patisiran im Vergleich zu Placebo über 18 Monate untersucht wurde. Die Daten der Studie APOLLO sind für die Nutzenbewertung relevant. Darüber hinaus legte der pharmazeutische Unternehmer eine Interimsanalyse der noch laufenden Open-Label-Extensionsstudie (ALN-TTR-02-006, Datenschnitt: 8. Januar 2019 nach 52 Wochen Behandlung) im Stellungnahmeverfahren vor. Aufgrund des fehlenden Vergleichs sind die Daten der der Open-Label-Extensionsstudie jedoch nicht für die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V geeignet.

In Bezug auf die Mortalität lässt sich auf Basis der vorgelegten Daten keine Aussage zum Zusatznutzen ableiten. Statistisch signifikante und klinisch relevante Ergebnisse zugunsten von Patisiran liegen für die Morbiditätsendpunkte mittlere Ganggeschwindigkeit (mittels 10-MWT), Gesundheitszustand (mittels EQ-5D VAS) und Einschränkungen bezüglich Alltagsaktivitäten (mittels R-ODS) und bei der krankheitsspezifischen Lebensqualität (mittels Norfolk-QoL-DN) vor. Hinsichtlich der Nebenwirkungen liegt in der Studie APOLLO ein geringerer Schaden unter Patisiran hinsichtlich unerwünschter Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten, vor.

Das Verzerrungspotential der Studie wird als gering eingestuft. Da die Anzahl an Patienten, die bei den Endpunkten Morbidität und Lebensqualität im Kontrollarm berücksichtigt werden konnten, deutlich geringer war als im Patisiran-Arm (bei der Morbidität 70-73 % vs. 93 % bzw. dem Lebensqualitätsfragebogen 62 % vs. 91 %) liegt ein Ungleichgewicht von fehlenden Werten in den Behandlungsgruppen vor. Vor diesem Hintergrund ergibt sich ein hohes Verzerrungspotential dieser Endpunkte. Das Verzerrungspotential der Nebenwirkungen wird ebenso als hoch eingestuft, da die mittlere Behandlungsdauer und der Anteil von Patienten mit mindestens 15 Monaten Behandlungsdauer im Patisiran-Arm höher war als im Kontrollarm.

Trotz des hohen Verzerrungspotentials der Endpunkte stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens für Patisiran in der Gesamtschau der positiven Ergebnisse der Studie APOLLO auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung, der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung als beträchtlich ein.

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

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Spanne der Patientenzahlen (ca. 40 bis 240) basierte auf einer Routinedatenanalyse aus dem Jahr 2016 und ist mit großen Unsicherheiten behaftet. Daher können diese Daten nicht herangezogen werden.

Vor diesem Hintergrund wurde eine Neuberechnung der Patientenzahl im vorliegenden Anwendungsgebiet vorgenommen. Anhand des ICD-10-Diagnosecodes E85.1 (neuropathische heredofamiliäre Amyloidose) wird von einer Grundgesamtheit von 673 Patienten⁴ ausgegangen, von denen der größte Teil eine hATTR-Amyloidose aufweist. Auf Basis der Publikation von Hund et al. (2018)⁵ einschließlich einer Umfrage an klinischen ATTR-Amyloidose-Zentren in Deutschland und Österreich, wird angenommen, dass sich der Anteil an Patienten mit Polyneuropathien auf 75 % beläuft, von denen ca. 70 % der Patienten dem Stadium 1 oder 2 zuzuteilen sind. Auch wenn diese Angaben ebenfalls mit Unsicherheiten behaftet sind, da z. B. Doppelerfassungen nicht ausgeschlossen sind, wurden diese Anteile seitens der klinischen Experten in der mündlichen Anhörung von Patisiran als repräsentativ eingeschätzt. Basierend auf der angenommenen Grundgesamtheit von 673 Patienten und der entsprechenden Anteile aus der oben genannten Publikation ergibt sich für das vorliegende Anwendungsgebiet Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 der hATTR-Amyloidose eine Patientenzahl von ca. 350 Patienten.

Die Angabe der Patientenzahl ist jedoch mit Unsicherheiten behaftet. Es ist unklar, ob es sich hierbei um eine Über- oder Unterschätzung handelt.

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 Onpattro® (Wirkstoff: Patisiran) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. Januar 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/onpattro-epar-product-information_de.pdf

Es liegen keine Daten für Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA-Stadien III und IV) vor.

Es muss sichergestellt sein, dass dem medizinischen Fachpersonal und den Patienten entsprechende Schulungsmaterialien zur Verfügung gestellt werden, um eine sichere und nachhaltige Anwendung des Arzneimittels in häuslicher Umgebung sicherzustellen, sodass das schwerwiegende Risiko von infusionsbedingten Reaktionen (IRRs) verhindert und/oder verringert wird.

2.4 Therapiekosten

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

⁴ Anzahl an Patienten der gesetzlichen Krankenversicherung mit mindestens einer gesicherten ambulant oder stationär dokumentiertem Diagnose (ICD-10-Diagnosecode E85.1). Quelle: GKV-Spitzenverband, Jahr 2017.

⁵ Hund et al., 2018: Transthyretin-Amyloidose (ATTR-Amyloidose): Empfehlungen zum Management in Deutschland und Österreich Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Amyloiderkrankungen e.V., Akt Neurol 2018; 45: 605–616.

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a 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.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z. B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Die empfohlene Dosis von Patisiran beträgt 300 µg pro kg Körpergewicht als intravenöse Infusion einmal alle 3 Wochen.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Patisiran	kontinuierlich, alle 3 Wochen	17	1	17

Verbrauch:

Die Dosierung von Patisiran erfolgt in Abhängigkeit des Körpergewichts (KG) in mg pro kg KG. Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg)⁶.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Patisiran	300 µg/kg KG	23,1 mg	3 x 10 mg	17	51 x 10 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

⁶ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003179004.pdf?__blob=publicationFile (letzter Zugriff: 18.01.2019)

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Patisiran	1 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (KII)	10.464,62 €	1,77 €	597,06 €	9.865,79 €

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2019

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels 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.

Entsprechend der Fachinformation von Onpattro® sollten alle Patienten 60 Minuten vor der Verabreichung von Patisiran folgende Prämedikation erhalten, um das Risiko infusionsbedingter Reaktionen zu senken: Corticosteroid (Dexamethason 10 mg oder Äquivalent, intravenös), Paracetamol (500 mg, oral), H1-Blocker (Diphenhydramin 50 mg oder Äquivalent, intravenös) und H2-Blocker (Ranitidin 50 mg oder Äquivalent, intravenös). Dabei können bei Arzneimitteln zur Prämedikation, die nicht zur intravenösen Anwendung zur Verfügung stehen oder die nicht vertragen werden, können die Äquivalente oral angewendet werden.

Darüber hinaus sollten laut Fachinformation Patienten, die Patisiran erhalten, eine tägliche orale Vitamin-A-Ergänzung in einer Dosierung von etwa 2.500 IE pro Tag erhalten. Vitamin A ist nicht erstattungsfähig, dementsprechend wird es bei den Kosten nicht aufgeführt.

Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte ⁷	Kosten pro Leistung ^{8,9}	Behandlungstage pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Prämedikation				
Corticosteroid: Dexamethason 10 mg, i.v.				
10 x 5 mg: 17,10 € ¹⁰	14,85 € (1,77 €, 0,48 €)	2,97 €	17	50,49 €

⁷ §130 SGB V und § 130a SGB V.

⁸ Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für den Verbrauch pro Behandlungstag.

⁹ Gerundetes Zwischenergebnis.

¹⁰ Festbetrag Stufe I.

Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte ⁷	Kosten pro Leistung ^{8,9}	Behandlungstage pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Paracetamol 500 mg, oral				
20 x 500 mg: 1,50 €	1,36 € ¹¹ (0,08 €; 0,06 €)	0,07 €	17	1,16 €
H1-Blocker: Diphenhydramin 50 mg, oral				
50 x 50 mg: 8,75 € ¹⁰	7,91 € ¹¹ (0,44 €; 0,40 €)	0,16 €	17	2,69 €
H2-Blocker Ranitidin: 50 mg/Tag, i.v.				
5 x 50 mg: 15,02 €	13,06 € (1,77€; 0,19 €)	2,61 €	17	44,40 €

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2019

Sonstige GKV-Leistungen:

keine

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

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 2. Januar 2019 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. Januar 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Februar 2019 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.

¹¹ Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß § 12 Abs. 7 AM-RL (Angabe als Begleitmedikation in der Fachinformation des verschreibungspflichtigen Arzneimittels) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel- Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

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

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 22. März 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	19. Dezember 2018	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	5. Februar 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	20. Februar 2019 6. März 2019	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. März 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	22. März 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 22. März 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken