

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 Lumacaftor/Ivacaftor (neues Anwendungsgebiet: zystische Fibrose, Patienten 2–5 Jahre)

Vom 15. August 2019

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses.....	9
2.1.5 Kurzfassung der Bewertung.....	9
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. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Die Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor wurde am 15. Dezember 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet.

Am 15. Januar 2019 hat Orkambi® die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 8. Februar 2019, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zur Wirkstoffkombination Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA) mit dem neuen Anwendungsgebiet „Orkambi® Granulat ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Kindern ab 2 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind“ eingereicht.

In dem vorliegenden Verfahren wird ausschließlich die Patientengruppe zwischen 2 und 5 Jahren betrachtet. Die Behandlung der zystischen Fibrose bei Kindern ab 6 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im CFTR-Gen sind, war Fragestellung der Nutzenbewertung von LUM/IVA mit Beschluss vom 2. August 2018. Die Behandlung der zystischen Fibrose bei Patienten ab 12 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im CFTR-Gen sind, war Fragestellung der Nutzenbewertung von LUM/IVA mit Beschluss vom 2. Juni 2016.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Mai 2019 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi®) gemäß Fachinformation

Orkambi® Granulat ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Kindern ab 2 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im CFTR-Gen sind.

*Der vorliegende Beschluss bezieht sich ausschließlich auf das neu zugelassene Anwendungsgebiet vom 15. Januar 2019, d.h. auf Kinder von 2 bis 5 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die *F508del*-Mutation im CFTR-Gen sind.*

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die *F508del*-Mutation sind.

- Best-Supportive-Care.

Als Best-Supportive-Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (insbesondere Antibiotika bei pulmonalen Infektionen, Mukolytika, Pankreasenzyme bei Pankreasinsuffizienz,

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

Physiotherapie (i. S. der Heilmittel-RL), unter Ausschöpfung aller möglicher diätetischer Maßnahmen) gewährleistet.

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

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

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

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

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

- zu 1. Zur symptomatischen Therapie der CF sind folgende Arzneimittel zugelassen: Aztreonam (Cayston[®])², Cefprozid, Colistimethat, Dornase alfa (Pulmozyme[®])², Mannitol (Bronchitol[®])², Pankreatin, Tobramycin².
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen in der Behandlung der CF grundsätzlich ernährungsbezogene Maßnahmen und die Unterstützung der Atemfunktion in Frage.
- zu 3. Für die im vorliegenden Anwendungsgebiet zu betrachtende Patientengruppe „Kinder im Alter von 2 Jahren bis einschließlich 5 Jahren“ liegen keine Beschlüsse des G-BA vor.
Für Patienten die homozygot für die *F508del*-Mutation im CFTR-Gen sind, liegen folgende Beschlüsse des G-BA über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:
Für die Wirkstoffkombination Tezacaftor/Ivacaftor liegt für die Patientengruppe „Patienten ab 12 Jahren“ (Beschluss vom 16. Mai 2019) ein beträchtlicher Zusatznutzen vor.
Für LUM/IVA liegt für die Patientengruppe „Kinder im Alter von 6 Jahren bis einschließlich 11 Jahren“ (Beschluss vom 2. August 2018) ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor. Für die Patientengruppe „Patienten ab 12 Jahren“ mit zystischer Fibrose wurde für LUM/IVA (Beschluss vom 2. Juni 2016) ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Für Patienten mit CF ab 2

² Nicht für Kinder mit CF ab 2 Jahren zugelassen

Jahren gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Für Patienten mit CF ab 2 Jahren stehen die oben genannten medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapieoptionen zur symptomatischen Therapie zur Verfügung. Diese werden in der vorliegenden Evidenz zur symptomatischen Therapie der CF empfohlen, insbesondere die antibiotische Therapie pulmonaler Infektionen (Ceftazidim, Colistimethat, Tobramycin), die Inhalation von Arzneimitteln (Mannitol, Dornase alfa), die Enzymsubstitution bei Pankreasinsuffizienz (Pankreatin), die Ernährungstherapie und die Unterstützung der Atemfunktion, z. B. durch Physiotherapie. Bei CF erfolgt somit eine patientenindividuelle Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität im Sinne von Best-Supportive-Care (BSC). Bei der Benennung von Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Verfahren für Patienten ab 2 Jahren mit CF, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, handelt es sich um eine redaktionelle Anpassung gegenüber der bereits in dem Verfahren zu LUM/IVA der 6-11-jährigen Kinder mit CF, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie „bestmögliche symptomatische Therapie (BST)“. Die Behandlung mit BST ist in der klinischen Umsetzung Best-Supportive-Care gleichzusetzen. Nachfolgend wird die Bezeichnung Best-Supportive-Care gewählt.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA) wie folgt bewertet:

Für LUM/IVA zur Behandlung der zystischen Fibrose bei Kindern ab 2 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, liegt auf Grundlage der Übertragung von Evidenz auf die pädiatrische Population im Alter von 2-5 Jahren ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, der aber nicht quantifizierbar ist, weil die wissenschaftliche Datenlage dies zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung von LUM/IVA bei Kindern ab 2 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, extrapoliert der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der LUM/IVA-Behandlung bei Kindern im Alter von 6-11 Jahren (Studie VX14-809-109, nachfolgend 109) sowie bei Patienten ≥ 12 Jahre (Studien VX12-809-103 und VX12-809-104, nachfolgend 103 und 104) auf die Zielpopulation der 2-5-jährigen Kinder. Des Weiteren zieht der pharmazeutische Unternehmer für die Extrapolation die Ergebnisse der pädiatrischen Studie VX15-809-115 (nachfolgend 115) heran.

Auf der Grundlage der direkt-vergleichenden Studie 109 erfolgte bereits die Nutzenbewertung zu LUM/IVA bei Kindern ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind. Mit Beschluss vom 2. August 2018 wurde für die Patientengruppe ab 6 Jahren für LUM/IVA gegenüber Best-Supportive-Care (BSC) ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt.

Auf Grundlage der beiden direkt-vergleichenden Studien 103 und 104 erfolgte die Nutzenbewertung zu LUM/IVA bei Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind. Mit Beschluss vom 2. Juni 2016 wurde für die Patientengruppe ab 12 Jahren für LUM/IVA gegenüber BSC ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt.

Bei der Studie 115 der 2-5-jährigen Kinder mit zystischer Fibrose handelt es sich um eine einarmige, offene Studie der Phase III. Alle Patientinnen und Patienten der Studie 115 erhielten LUM/IVA. Die Studie 115 unterteilt sich in zwei Phasen. In Teil A (N=12) der Studie 115 erhielten die Patientinnen und Patienten LUM/IVA über einen Zeitraum von 15 Tagen. In Teil B (N=60) der Studie 115 betrug die Behandlungsdauer mit LUM/IVA 24 Wochen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird nur Teil B der Studie 115 berücksichtigt. Die Dosierung von LUM/IVA erfolgte entsprechend der Fachinformation.

In die Studie 115 wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren mit bestätigter CF-Diagnose und einer homozygoten *F508del*-Mutation im CFTR-Gen eingeschlossen. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mussten zum Zeitpunkt des Screenings ein Körpergewicht von ≥ 8 kg und einen Schweißchloridwert ≥ 60 mmol/L aufweisen. Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wurden von der Studienpopulation ausgeschlossen.

Aus den vorgelegten Daten im Dossier geht hervor, dass die Patientinnen und Patienten zum Studieneinschluss und im Studienverlauf eine umfassende medikamentöse symptomatische Therapie erhielten, die u. a. Dornase alfa, Natriumchlorid, Pankreatin und Salbutamol sowie Antibiotika, Nahrungsergänzungsmittel und Kortikosteroide beinhaltete. Insgesamt ist davon auszugehen, dass zumindest eine angemessene (stabile) Basistherapie mit Mukolytika und Pankreasenzymen erfolgte.

Als primärer Endpunkt der Studie 115 wurden unerwünschte Ereignisse erhoben. Darüber hinaus wurden Endpunkte der Kategorie Mortalität und Morbidität erhoben. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie 115 nicht erfasst.

Dem Bewertungsbericht der Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA)³ ist zu entnehmen, dass die Studie 115 der 2-5-jährigen Kinder einer Reihe von Einschränkungen unterliegt, u.a. aufgrund des Fehlens eines Vergleichsarmes und der angesichts der langsamen Krankheitsprogression kurzen Studiendauer. Gleichzeitig wird gesehen, dass es sich bei der zystischen Fibrose mit homozygoter *F508del*-Mutation im CFTR-Gen um eine schwere chronische Erkrankung mit progredienten Verlauf handelt und für die 2-5-jährigen Kinder nur supportive Therapiealternativen existieren. Die Patientinnen und Patienten im Alter von 2-5 Jahren weisen meist nur eine gering ausgeprägte Symptomatik auf, sodass insgesamt für diese Patientenpopulation auch keine bedeutsamen Veränderungen in patientenrelevanten Endpunkten (z.B. pulmonale Exazerbationen) zwischen Baseline und Woche 24 erwartet werden können. Wie in dem Bewertungsbericht der EMA beschrieben ist, stützen die Ergebnisse der Studien der 6-11-jährigen Kinder sowie der Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren diejenigen der Kinderstudie für die Population der 2-5-Jährigen.

LUM/IVA zeigte in den Studien der Kinder ab 2 Jahren sowie ab 6 Jahren eine vergleichbare Wirksamkeit anhand der Ergebnisse für den Endpunkt Lung Clearance Index ($LCI_{2,5}$). Für die Population der 6-11-jährigen Kinder zeigte sich in der Studie 109 zu Woche 24 für den Endpunkt $LCI_{2,5}$ ein statistisch signifikanter Vorteil von LUM/IVA gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Best-Supportive-Care). Für die Population der 2-5-jährigen Kinder konnte zwar für den $LCI_{2,5}$ die gleiche Effektrichtung von Baseline zu Woche 24 gezeigt werden, die jedoch keine statistische Signifikanz erreicht hat. Für die Teilpopulation der 2-5-jährigen Kindern mit einem Körpergewicht ≥ 14 kg konnte im Endpunkt $LCI_{2,5}$ ein statistisch signifikanter Vorteil zu Woche 24 gegenüber Baseline festgestellt werden (MWD [95%-KI]: -0,76 [-1,45; -0,08]; $p=0,032$). Weiterhin ist den Ausführungen der EMA zu entnehmen, dass LUM/IVA bei den 2-5-jährigen Kindern ein mit den Populationen der 6-11-jährigen Kinder und der Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahre vergleichbares, akzeptables Nebenwirkungsprofil aufweist.

³ Assessment Report; EMA/843650/2018

Zusammengenommen stellt die EMA fest, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung, eine vergleichbare Pathophysiologie sowie auf Basis der Studiendaten für Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren sowie ab 12 Jahren und der Studie für Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren, vergleichbare pharmakokinetische Parameter sowie eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit von LUM/IVA vorliegt.

Diese Feststellungen bilden für den G-BA die Mindestvoraussetzung für einen Evidenztransfer. Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie sowohl für Kinder ab 2 Jahren als auch für Kinder ab 6 Jahren sowie für Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren ist identisch (Best-Supportive-Care), womit ein maßgebliches Kriterium für einen Evidenztransfer in der Nutzenbewertung gegeben ist. Bei den anzulegenden Maßstäben für die Anerkennung von Evidenz auf Grundlage einer niedrigen Evidenzstufe werden zudem die Besonderheiten und Limitierungen in der Durchführung von pädiatrischen klinischen Studien berücksichtigt.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von LUM/IVA bei Kindern ab 2 Jahren weisen gegenüber den Ergebnissen der Studien für die Population der 6-11-jährigen Kinder und der Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahre weitestgehend dieselbe Effektrichtung auf.

In der Studie 115 der 2-5-jährigen Kinder traten unter der Behandlung mit LUM/IVA keine Todesfälle auf.

Für den Endpunkt forciertes Einsekundenvolumen (FEV_1 %) konnte in der Studie 115 kein statistisch signifikanter Unterschied von LUM/IVA gegenüber Baseline festgestellt werden. Für den Endpunkt Lung Clearance Index ($LCI_{2,5}$; absolute Veränderung) zeigte sich auf Basis der Mittelwertdifferenz kein statistisch signifikanter Unterschied von LUM/IVA gegenüber Baseline (MWD [95%-KI]: -0,58 [-1,17; 0,02]; $p=0,056$). In einer Teilpopulation der 2-5-jährigen Kinder mit einem Körpergewicht ≥ 14 kg konnte für LUM/IVA für den Endpunkt $LCI_{2,5}$ ein statistisch signifikanter Vorteil zu Woche 24 gegenüber Baseline festgestellt werden (MWD [95%-KI]: -0,76 [-1,45; -0,08]; $p=0,032$). In der Studie 115 wurde sowohl der BMI als auch der BMI-z-Score als Endpunkt erhoben. Der BMI dient der Bewertung des Körpergewichts in Relation zu seiner Körpergröße. Der BMI-z-Score dient als standardisiertes Maß zur Adjustierung des BMI nach Alter und Geschlecht und wird im Gegensatz zum BMI als wichtiger Parameter zur Beurteilung der Entwicklungsstörungen in pädiatrischen Patienten mit zystischer Fibrose erachtet. In der Studie 115 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied von LUM/IVA gegenüber Baseline (MWD [95%-KI]: 0,29 [0,14; 0,45]; $p<0,001$), es kann jedoch nicht abschließend bewertet werden, inwieweit die gezeigte Verbesserung im BMI-z-Score auf das zunehmende Alter und Entwicklung der Patienten zurückzuführen ist.

Pulmonale Exazerbationen, vor allem diejenigen, die zu einer Krankenhauseinweisung führen, stellen einen klinisch relevanten Endpunkt dar und sind als patientenrelevant anzusehen. In der Studie 115 traten 25 pulmonale Exazerbationen pro 29 Patientenjahre unter der Behandlung mit LUM/IVA auf. Aus der Studie ist ersichtlich, dass pulmonale Exazerbationen bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren nicht sehr häufig auftretende Ereignisse darstellen.

In der Studie 115 traten 4 Hospitalisierungen aufgrund CF pro 29 Patientenjahre auf.

Endpunkte der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie 115 nicht untersucht.

Unerwünschte Ereignisse traten in der Studie 115 bei 59 Patienten (98,3 %) auf, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erlitten 4 Patienten (6,7 %), schwere unerwünschte Ereignisse (\geq Grad 3) traten bei 5 Patienten (8,3 %) auf. Insgesamt 3 Patienten (5,0 %) brachen die Behandlung mit LUM/IVA aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab.

Auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer zur Verfügung gestellten Daten für die Nutzenbewertung ist keine Aussage bezüglich des Verlaufs der Erkrankung von 2-5-jährigen Kindern unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care möglich.

Der mit Beschluss vom 2. August 2018 festgestellte Zusatznutzen von LUM/IVA gegenüber Best-Supportive-Care bei Kindern ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, wurde maßgeblich durch Vorteile von LUM/IVA im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Surrogatendpunkt Lung Clearance Index ($LCI_{2,5}$) der Morbidität bestimmt. Auch für die Studie 115 der Kinder im Alter von 2-5 Jahren konnte für den Endpunkt $LCI_{2,5}$ die gleiche Effektrichtung von Baseline zu Woche 24 gezeigt werden. Der $LCI_{2,5}$ wird als Surrogatendpunkt betrachtet. Auf Grundlage der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studie kann nicht die Schlussfolgerung gezogen werden, dass der $LCI_{2,5}$ ein valider Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte ist. In der hier zu betrachtenden sehr jungen Patientenpopulation, die noch relativ wenige Symptome aufweist, lässt sich allerdings eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes nur sehr eingeschränkt messen. Im Stellungnahmeverfahren wurde deutlich, dass der Endpunkt $LCI_{2,5}$ zur Erfassung von frühen Veränderungen der zystischen Fibrose in der klinischen Praxis in diesem Therapiegebiet etabliert ist. Vor diesem Hintergrund wird der $LCI_{2,5}$ als relevanter Endpunkt in der hier zu betrachtenden Altersgruppe von Patienten mit zystischer Fibrose für die Nutzenbewertung herangezogen. Es fehlen Langzeitdaten für den $LCI_{2,5}$ und die Aussagekraft der Ergebnisse im Hinblick auf längerfristige Effekte, wie z. B. auf pulmonale Exazerbationen und die Verbesserung der Symptomatik, ist eingeschränkt.

Der mit Beschluss vom 2. Juni 2016 festgestellte Zusatznutzen von LUM/IVA gegenüber Best-Supportive-Care bei Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, wurde maßgeblich durch Vorteile von LUM/IVA im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Best-Supportive-Care) im Endpunkt pulmonale Exazerbationen bestimmt. Sowohl in der Studie 115 der 2-5-jährigen Kinder als auch in der Studie 109 der 6-11-jährigen Kinder wurde jeweils festgestellt, dass pulmonale Exazerbationen bei der sehr jungen Patientenpopulation (2-5 Jahre und 6-11 Jahre), die noch relativ wenige Symptome aufweist, keine häufig auftretenden Ereignisse darstellen.

In Anbetracht der Tatsache, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung und damit eine vergleichbare Pathophysiologie vorliegt sowie auf Basis der Studiendaten der Studie für 2-5-jährige Kinder, die gegenüber den Ergebnissen der Studie der 6-11-jährigen Kinder sowie der Studien der Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahre weitestgehend gleichgerichtete Effekte aufweist und angesichts der identischen zweckmäßigen Vergleichstherapien für die drei Populationen, wird von einer Übertragbarkeit des festgestellten Zusatznutzens des Endpunktes „ $LCI_{2,5}$ “ von der Population der 6-11-jährigen Kinder auf die Population der 2-5-jährigen Kinder ausgegangen, der aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten in seinem Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar ist.

Aufgrund der Limitationen der verfügbaren Evidenz lässt sich hinsichtlich der Aussagesicherheit ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableiten.

Gesamtbewertung/Fazit

Auf der Grundlage der Übertragung von Evidenz der Studien für Kinder im Alter von 6-11 Jahren sowie der Patienten ab 12 Jahren auf die Population der 2-5-jährigen Kinder stellt der G-BA einen Zusatznutzen von LUM/IVA für Kinder ab 2 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, fest. Auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar ein.

Unter Berücksichtigung der nicht verfügbaren Therapiealternativen bei 2-5-jährigen Kindern, des Schweregrads der Erkrankung, des progredienten Krankheitsverlaufs und des therapeutischen Ziels der Behandlung liegt trotz der vorliegenden deutlichen Limitationen der verfügbaren Evidenz ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für den

Endpunkt „LCl_{2,5}“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care vor, der aber nicht quantifizierbar ist, weil die wissenschaftliche Datenlage dies nicht zulässt.

2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von LUM/IVA 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.

Der pharmazeutische Unternehmer hat im Stellungnahmeverfahren angegeben, dass derzeit die Rekrutierung für die randomisierte, kontrollierte Studie VX15-809-121 (LUM/IVA vs. Placebo) für 2-5-jährige Kinder mit zystischer Fibrose, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR* Gen sind, läuft. Die finalen Ergebnisse der Studie werden im Mai 2021 erwartet.

Diese finalen Ergebnisse der Studie VX15-809-121 sind auch für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V relevant. Um diese relevanten Daten zu der Behandlung mit LUM/IVA zu patientenrelevanten Endpunkten bewerten zu können, wird eine Befristung der Geltungsdauer dieses Beschlusses bis zum 1. Oktober 2021 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 LUM/IVA 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 LUM/IVA einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Nr. 5 VerfO). Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung von LUM/IVA 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.

2.1.5 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Anwendungsgebietes von Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA). LUM/IVA ist angezeigt zur Behandlung der zystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Kindern ab 2 Jahren, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind.

Auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer zur Verfügung gestellten Daten für die Nutzenbewertung ist keine Aussage bezüglich des Verlaufs der Erkrankung von 2-5-jährigen Kindern unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care möglich.

Der mit Beschluss vom 2. August 2018 festgestellte Zusatznutzen von LUM/IVA gegenüber Best-Supportive-Care bei Kindern ab 6 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, wurde maßgeblich durch Vorteile von LUM/IVA im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Surrogatendpunkt Lung Clearance Index (LCl_{2,5}) der Morbidität bestimmt. Auch für die Studie 115 der Kinder im Alter von 2-5 Jahren konnte für den Endpunkt LCl_{2,5} die gleiche Effektrichtung von Baseline zu Woche 24 gezeigt werden. Der LCl_{2,5} wird als Surrogatendpunkt betrachtet. Auf Grundlage der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studie kann nicht die Schlussfolgerung gezogen werden, dass der LCl_{2,5} ein valider Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte ist. In der hier zu betrachtenden sehr jungen Patientenpopulation, die noch relativ wenige Symptome aufweist, lässt sich allerdings eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes nur sehr eingeschränkt messen. Im Stellungnahmeverfahren wurde deutlich, dass der Endpunkt LCl_{2,5} zur Erfassung von frühen Veränderungen der zystischen Fibrose in der klinischen Praxis in diesem Therapiegebiet etabliert ist. Vor diesem Hintergrund wird der

LCl_{2,5} als relevanter Endpunkt in der hier zu betrachtenden Altersgruppe von Patienten mit zystischer Fibrose für die Nutzenbewertung herangezogen. Es fehlen Langzeitdaten für den LCl_{2,5} und die Aussagekraft der Ergebnisse im Hinblick auf längerfristige Effekte, wie z. B. auf pulmonale Exazerbationen und die Verbesserung der Symptomatik, ist eingeschränkt.

Der mit Beschluss vom 2. Juni 2016 festgestellte Zusatznutzen von LUM/IVA gegenüber Best-Supportive-Care bei Patienten ab 12 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, wurde maßgeblich durch Vorteile von LUM/IVA im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Best-Supportive-Care) im Endpunkt pulmonale Exazerbationen bestimmt. Sowohl in der Studie 115 der 2-5-jährigen Kinder als auch in der Studie 109 der 6-11-jährigen Kinder wurde jeweils festgestellt, dass pulmonale Exazerbationen bei der sehr jungen Patientenpopulation (2-5 Jahre und 6-11 Jahre), die noch relativ wenige Symptome aufweist, keine häufig auftretenden Ereignisse darstellen.

In Anbetracht der Tatsache, dass eine identische zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung und damit eine vergleichbare Pathophysiologie vorliegt sowie auf Basis der Studiendaten der Studie für 2-5-jährige Kinder, die gegenüber den Ergebnissen der Studie der 6-11-jährigen Kinder sowie der Studien der Patientinnen und Patienten ≥ 12 Jahre weitestgehend gleichgerichtete Effekte aufweist und angesichts der identischen zweckmäßigen Vergleichstherapien für die drei Populationen, wird von einer Übertragbarkeit des festgestellten Zusatznutzens des Endpunktes „LCl_{2,5}“ von der Population der 6-11-jährigen Kinder auf die Population der 2-5-jährigen Kinder ausgegangen, der aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten in seinem Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar ist.

Aufgrund der Limitationen der verfügbaren Evidenz lässt sich hinsichtlich der Aussagesicherheit ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableiten.

Auf der Grundlage der Übertragung von Evidenz der Studien für Kinder im Alter von 6-11 Jahren sowie der Patienten ab 12 Jahren auf die Population der 2-5-jährigen Kinder stellt der G-BA einen Zusatznutzen von LUM/IVA für Kinder ab 2 Jahren mit zystischer Fibrose, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind, fest. Auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar ein.

Unter Berücksichtigung der nicht verfügbaren Therapiealternativen bei 2-5-jährigen Kindern, des Schweregrads der Erkrankung, des progredienten Krankheitsverlaufs und des therapeutischen Ziels der Behandlung liegt trotz der vorliegenden deutlichen Limitationen der verfügbaren Evidenz ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für den Endpunkt „LCl_{2,5}“ gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care vor, der aber nicht quantifizierbar ist, weil die wissenschaftliche Datenlage dies nicht zulässt.

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

Um eine konsistente Betrachtung der Patientenzahlen unter Berücksichtigung des zuletzt getroffenen Beschlusses (16. Mai 2019) über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet „zystische Fibrose (CF, Mukoviszidose) bei Patienten ab 12 Jahren und älter, die homozygot für die *F508del*-Mutation im *CFTR*-Gen sind“ zu gewährleisten, wird vom G-BA folgende Herleitung der Patientenzahlen verwendet:

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Insgesamt wird von einem Gesamtkollektiv von aktuell ca. 8000 Patienten mit zystischer Fibrose in Deutschland ausgegangen⁴.

Dieser Betrag weicht von der Berechnung des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier ab, der von 6106 Patienten mit zystischer Fibrose im Gesamtkollektiv ausgeht. Diese Angabe ist aber mit Unsicherheiten behaftet und unterschätzt, da hier diejenigen Patienten ohne Verlaufsdaten und ohne aktuelle Einwilligungserklärung nicht berücksichtigt wurden. Darüber hinaus liegen derzeit keine Hinweise vor, dass sich die Patientenzahl des Gesamtkollektivs seit dem Berichtsband 2012 bedeutsam geändert hat (8042 Patienten, die jemals gemeldet wurden und zu dem Zeitpunkt noch lebten. Diese Zahl ist gemäß den Angaben im Berichtsband bereits um Mehrfachnennungen bereinigt).

1. Der Anteil an Patienten mit bestätigter homozygoter *F508del*-Mutation im CFTR-Gen liegt bei 46,75 %⁵ (3740 Patienten).
2. Der Anteil der Patienten zwischen 2 und 5 Jahren im Gesamtkollektiv liegt bei etwa 8,5 %⁴ (318 Patienten).
3. Unter Berücksichtigung eines Anteils GKV-versicherter Patienten von 87,24 % ergeben sich 277 Patienten in der Zielpopulation.

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 Orkambi® (Wirkstoffkombination: Lumacaftor/Ivacaftor) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. Juni 2019):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor soll nur durch in der Therapie von Patienten mit zystischer Fibrose erfahrene Ärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2019).

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.

⁴ <https://www.muko.info/> Webseite Mukoviszidose e.V. [Zugriff 27.06.2019]

⁵ Nährlich L, Burkhart M, Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register: Berichtsband 2017

https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsband_2017.pdf.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lumacaftor/Ivacaftor	kontinuierlich, alle 12 Stunden	365	1	365
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Lumacaftor/Ivacaftor	100 mg/ 125 mg	200 mg/ 250 mg	2 x 100 mg/ 125 mg	365	730 x 100 mg/125 mg
	oder				
	150 mg/ 188 mg	300 mg / 376 mg	2 x 150 mg/ 188 mg	365	730 x 150 mg/188 mg
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekena bgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Lumacaftor /Ivacaftor 100 mg/125 mg 150 mg/188 mg	56 Granulat im Beutel	12.423,71 €	1,77 €	708,94 €	11.713,00 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich				

Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 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 und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede 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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 29. Januar 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 8. Februar 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Lumacaftor/Ivacaftor beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 11. Februar 2019 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der

Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Lumacaftor/Ivacaftor beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Mai 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Mai 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Juni 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 24. Juni 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.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. August 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. August 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	29. Januar 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	19. Juni 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. Juni 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	2. Juli 2019 16. Juli 2019 30. Juli 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. August 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. August 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. August 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken