

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Lumasiran (Hyperoxalurie)

Vom 1. Juli 2021

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Lumasiran (Oxlumo) gemäß Fachinformation	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung.....	13
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	14
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	14
2.4	Therapiekosten	15
3.	Bürokratiekostenermittlung	17
4.	Verfahrensablauf	18

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. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

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 sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung 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 unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise 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 Lumasiran ist der 1. Januar 2021. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 30. Dezember 2020 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Lumasiran zur Behandlung der Hyperoxalurie 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 und die Aussagekraft der Nachweise werden 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 1. April 2021 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 G12-01) und der im schriftlichen

und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 Lumasiran nicht abgestellt.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Lumasiran (Oxlumo) gemäß Fachinformation

Oxlumo wird zur Behandlung der primären Hyperoxalurie Typ 1 (PH1) in allen Altersgruppen angewendet.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 01.07.2021):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Lumasiran wie folgt bewertet:

Für Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit primärer Hyperoxalurie Typ 1 liegt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung von Lumasiran liegen die Studien ILLUMINATE-A und ILLUMINATE-B vor.

ILLUMINATE-A ist eine Phase-III-Studie mit einer randomisierten doppelblinden Behandlungsphase zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Lumasiran bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (≥ 6 Jahre) mit einer dokumentierten Diagnose einer primären Hyperoxalurie Typ 1 (PH1). In der Studie wurden insgesamt 39 Erwachsene und Kinder 2:1 auf die Behandlungsarme (Lumasiran:Placebo) randomisiert, stratifiziert für die mittlere Oxalatkonzentration im 24h-Urin ($> 1,70$ vs. $\leq 1,70$ mmol/24h/1,73 m²). Gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien wurden Personen (≥ 6 Jahre) mit eGFR (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate) ≥ 30 ml/min/1,73m² eingeschlossen, die Mehrheit der Studienteilnehmenden

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

wies eine gut erhaltene Nierenfunktion gemessen anhand der eGFR-CKD (Chronic Kidney Disease)-Stadien auf ($> 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$). Personen mit systemischer Oxalose wurden von der Studie ausgeschlossen. Auf die 6-monatige, doppelblinde Behandlungsphase (Lumasiran:Placebo) folgt eine 3-monatige einfach verblindete einarmige Extensionsphase, in der alle Studienteilnehmenden mit Lumasiran behandelt und eine bis zu 51-monatige offene Extensionsphase, in der alle Studienteilnehmenden mit Lumasiran ($3,0 \text{ mg/kg}$ einmal alle 3 Monate) therapiert werden. Die Dauer der Studie beträgt für jede Testperson 62 Monate, das geplante Studienende ist Februar 2024. Der primäre Endpunkt ist die prozentuale Veränderung der Oxalatkonzentration im 24h-Urin nach 6 Monaten im Vergleich zu Baseline. Die Studie wird seit Dezember 2018 in Frankreich, Deutschland, der Schweiz, den Niederlanden, Großbritannien, Israel, den Vereinigten Arabischen Emiraten und den USA durchgeführt.

Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der 6-monatigen randomisierten doppelblinden Behandlungsphase (Datenschnitt 06.11.2019) herangezogen.

ILLUMINATE-B ist eine einarmige, offene Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit, Pharmakodynamik und Pharmakokinetik von Lumasiran bei Kindern (< 6 Jahre) mit einer dokumentierten Diagnose von PH1. Es wurden insgesamt 18 Kinder in die Studie aufgenommen, die alle mit Lumasiran behandelt wurden. Gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien wurden Kinder jünger als 6 Jahre mit einer eGFR $> 45 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (Kindern in einem Alter von ≥ 12 Monaten) und einem Oxalat-Kreatinin-Quotienten im Urin größer als ULN (Upper Limit of Normal) eingeschlossen. Kinder mit systemischer Oxalose wurden von der Studie ausgeschlossen. Im Anschluss an eine primäre Analyseperiode (Baseline bis Studienmonat 6) folgt eine Langzeitextensionsphase (Monat 7 bis Studienende zu Monat 60). Primärer Endpunkt ist die prozentuale Veränderung der Oxalatkonzentration im Urin nach 6 Monaten im Vergleich zu Baseline. Die Studie wird seit April 2019 in Frankreich, Deutschland, Israel, Großbritannien und den USA durchgeführt.

Mortalität

In den Studien ILLUMINATE-A und ILLUMINATE-B wurde die Anzahl der verstorbenen Personen im Studienverlauf im Rahmen der Sicherheitserfassung erhoben. In den Studien sind keine Todesfälle aufgetreten.

Morbidität

Oxalatkonzentration im Urin

Die Oxalatkonzentration im Urin ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein klinisch relevanter Parameter, der insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit erhaltener Nierenfunktion

zur Diagnose und zur Therapiesteuerung herangezogen wird. Die Reduzierung der Übersättigung von Calcium-Oxalat im Urin gilt als Therapieziel, um das Risiko einer Nierenschädigung zu reduzieren.

Der teilweise deutlich erhöhte Oxalatspiegel im Urin stellt die erste unmittelbare Ausprägung der PH1 dar und ist als Krankheitsnoxe ursächlich für die Symptomatik der Erkrankung. Die Symptomatik ist bei Patientinnen und Patienten mit PH1 jedoch patientenindividuell unterschiedlich ausgeprägt. Es konnten keine validen Angaben identifiziert werden, die zeigen, welche Auswirkungen eine bestimmte Veränderung in der Oxalatkonzentration im Urin auf die patientenindividuell ausgeprägte Symptomatik bzw. auf das Risiko einer Nierenschädigung hat.

In der Studie ILLUMINATE-A wurde die Oxalatkonzentration anhand von 24h-Sammelurinproben bestimmt. Aus anhand definierter Kriterien als valide bestimmten Messungen im 24h-Urin wurde der Median gebildet. Die Oxalatkonzentration wurde für die Körperoberfläche (Body Surface Area, BSA) korrigiert. Die Oxalatkonzentration (mmol/24h/1,73m²) im 24h-Urin, korrigiert für BSA, wurde mit folgender Formel berechnet: Oxalatkonzentration im Urin (µmol/l) / 1000 (µmol/mmol) x 24h-Urinvolumen (ml) / 1000 (ml/l) x 24 h / tatsächliche Dauer der Urinsammlung (h) x 1,73 / BSA.

In der Studie ILLUMINATE-B wurde die Oxalatkonzentration anhand von Spontanurinproben bestimmt. Zur Untersuchung der Oxalatkonzentration in den Spontanurinproben wurde der Oxalat-Kreatinin-Quotient herangezogen. Zur Bestimmung des Oxalat-Kreatinin-Quotienten wurde ein Mittelwert aus 3 Spontanurinproben berechnet.

In der Studie ILLUMINATE-A zeigt sich für den Endpunkt Oxalatkonzentration im 24h-Urin zu Monat 3 bis 6 im Vergleich zu Baseline ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Lumasiran gegenüber der Kontrolle.

In der Studie ILLUMINATE-B ist der Oxalat-Kreatinin-Quotient (mmol/mmol) zu Monat 3 bis 6 im Vergleich zu Baseline statistisch signifikant reduziert.

Oxalatkonzentration im Plasma

Im Stellungnahmeverfahren wurde seitens der klinischen Sachverständiger angeführt, dass die klinische Relevanz der Oxalatspiegel im Urin und im Plasma von der Nierenfunktion der Patientin bzw. des Patienten abhängt. Die Oxalatkonzentration im Plasma stelle insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion einen klinisch relevanten Parameter dar, der zur Therapiesteuerung herangezogen werde.

In den beiden vorliegenden Studien wurden jedoch überwiegend Patientinnen und Patienten mit erhaltener Nierenfunktion untersucht, Personen mit systemischer Oxalose wurden

ausgeschlossen. Darüber hinaus liegen keine auswertbaren Effektschätzer vor, da der Stratifizierungsfaktor der Randomisierung bei der Auswertung nicht berücksichtigt wurde.

Der Endpunkt „Oxalatkonzentration im Plasma“ wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR)

Auf Basis der Studienangaben wurden in den beiden Studien Patientinnen und Patienten mit erhaltener Nierenfunktion untersucht. Die in der Studie ILLUMINATE-A eingeschlossenen Personen weisen zu Baseline und zum Zeitpunkt nach 6 Monaten sowohl im Lumasiran- als auch im Placebo-Arm im Durchschnitt eine eGFR von ungefähr 80 ml/min/1,73m² Körperoberfläche auf. In der Studie ILLUMINATE-B weisen die eingeschlossenen Personen im Durchschnitt zu Baseline und zum Zeitpunkt nach 6 Monaten eine eGFR von ungefähr 110 ml/min/1,73m² Körperoberfläche auf. Die Studienteilnehmenden wiesen folglich eine relativ gut erhaltene Nierenfunktion auf, welche sich auch im Verlauf der Studie kaum veränderte. Die eGFR wird daher in der vorliegenden Nutzenbewertung als nicht unmittelbar patientenrelevant eingeschätzt und nicht berücksichtigt.

Nierensteinereignisse

In den Studien ILLUMINATE-A und ILLUMINATE-B wurden Nierensteinereignisse auf Basis mindestens eines der folgenden Kriterien erfasst: Aufsuchen einer Ärztin / eines Arztes (z. B. ambulant, Notaufnahme, medizinischer Eingriff) aufgrund eines Nierensteins, Medikation gegen eine renale Kolik, Steinpassage oder makroskopische Hämaturie aufgrund eines Nierensteins.

Das Auftreten von symptomatischen Nierensteinen ist patientenrelevant. Die Patientenrelevanz von Steinpassagen und von Nierensteinen, die mittels bildgebender Verfahren erfasst werden, bleibt hingegen unklar. Kleinere Nierensteine können auch ohne Hervorrufen von Symptomen oder Beeinträchtigung der betroffenen Personen über die Harnwege ausgeschieden werden.

Aus den für die Nutzenbewertung vorliegenden Angaben geht nicht hervor, ob die genannten Erhebungskriterien mit einer für betroffene Personen spürbaren Symptomatik verbunden sind. Folglich ist nicht ersichtlich, bei wie vielen Personen symptomatische Nierensteine aufgetreten sind oder wie viele symptomatische Nierensteine insgesamt aufgetreten sind. Die Ergebnisse werden daher nur ergänzend und deskriptiv als Auswertung der Nierensteinereignisse pro 100 Personentage dargestellt.

Nephrokalzinose

In der Studie ILLUMINATE-A und ILLUMINATE-B wurde mithilfe von Ultraschalluntersuchungen die Schwere der Nephrokalzinose erfasst. Als rein radiologisch erhobener Endpunkt ohne Symptombefund ist die Nephrokalzinose nicht per se patientenrelevant und wird für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-Y (European Quality of Life 5 Dimension – Youth) und EQ-5D

Der EQ-5D-Y ist eine modifizierte und speziell für Kinder und Jugendliche entwickelte Version des EQ-5D. Die VAS erfasst beim EQ-5D-5L und EQ-5D-Y die Selbsteinschätzung der Gesundheit auf einer 20 cm langen Skala. Die Skala reicht von „denkbar bester Gesundheitszustand“ (100 auf der Skala) bis „denkbar schlechtesten Gesundheitszustand“ (0 auf der Skala). Die VAS des EQ-5D-5L und des EQ-5D-Y wird als valider Endpunkt zur Messung des allgemeinen Gesundheitszustandes eingestuft. In der Studie ILLUMINATE-A wurde bei Personen im Alter von ≥ 18 Jahren die visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D-5L (European Quality of Life 5 Dimension – 5-Level version) und bei Personen im Alter von < 18 Jahren die VAS des EQ-5D-Y (European Quality of Life 5 Dimension – Youth) eingesetzt. Laut Studienbericht sollten die Patientinnen und Patienten (auch Kinder) den Fragebogen ohne Unterstützung ausfüllen. In der Studie ILLUMINATE-B wurde der Endpunkt nicht erhoben.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen in den Veränderungen von Baseline zu Monat 6 in der EQ-5D-VAS.

Veränderung des Wachstums

Anthropometrische Parameter können insbesondere bei Kindern mit charakteristischen, krankheitsbedingten Wachstumsstörungen als patientenrelevante Morbiditätsparameter eingeschätzt werden. Dabei sind Angaben, welche für Alter und Geschlecht adjustiert wurden, gegenüber absoluten Werten bevorzugt heranzuziehen.

In der Studie ILLUMINATE-A wurde der Endpunkt nicht erhoben. In der Studie ILLUMINATE-B wird die Körperlänge in cm und das Körpergewicht in kg erfasst. Bei Patientinnen und Patienten mit einem Alter von mindestens 24 Monaten, die in der Lage sind eigenständig zu stehen, wird die Stehlänge erhoben. Bei Patientinnen und Patienten, die jünger als 24 Monate sind oder nicht selbstständig stehen können, wird die Liegelänge erfasst.

Die Beschreibung der Operationalisierung weist jedoch Lücken auf. Angaben zur Durchführung der anthropometrischen Messungen, zu Standardisierungen oder zur Referenzpopulation zur Berechnung der z-Scores konnten nicht identifiziert werden. Die Endpunkte werden für die Nutzenbewertung trotz der genannten Unsicherheiten berücksichtigt.

Bezüglich des Körpergewichts befinden sich die untersuchten Kinder im gesamten Untersuchungszeitraum im Mittel unterhalb des Medians der Referenzpopulation; hinsichtlich der Körpergröße entsprechen die Kinder im Mittel dem Median der Referenzpopulationen. Die Veränderungen der z-Scores innerhalb der 6-monatigen Behandlungsphase sind sowohl für die Körpergröße als auch das Körpergewicht gering.

Veränderung des adaptiven Verhaltens (Vineland-II)

Die Erhebung des adaptiven Verhaltens erfolgt in der Studie ILLUMINATE-B mittels Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition (Vineland-II). Der Vineland-II besteht aus den fünf Domänen Kommunikation, Alltagskompetenzen, Sozialisierung, Motorische Fähigkeiten und Problemverhalten. Die Items des Vineland-II können in folgenden Kategorien beantwortet werden: „nie“, „manchmal oder teilweise“ und „normalerweise“. Den Antwortformaten werden Punktwerte von 0 bis 2 zugeordnet.

Die Veränderung im Score des Vineland II zwischen Baseline und Monat 6 konnten jedoch lediglich für 3 von 18 Patientinnen und Patienten (16,7 %) berechnet werden. Aufgrund der geringen Rücklaufquoten werden die Ergebnisse des Endpunktes nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt.

Lebensqualität

Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)

In der Studie ILLUMINATE-A wurde für die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der PedsQL und das krankheitsspezifische Modul PedsQL End-Stage Renal Disease (ESRD) eingesetzt. In der Studie ILLUMINATE-B wurde der Endpunkt nicht erhoben.

Der PedsQL 4.0 erfasst die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen und das krankheitsspezifische Modul ESRD 3.0 die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei chronischer Nierenerkrankung. Der PedsQL besteht aus vier multidimensionalen Skalen (Physische Funktion, Emotionale Funktion, Soziale Funktion und Schulische Funktion) mit insgesamt 23 Items und drei Summenwerten: Gesamtscore, Summenwert der physischen Gesundheit, Summenwert der psychosozialen Gesundheit. Der Fragebogen besteht aus einer Likert-Skala von 1 bis 4 (1 = beste Funktion [nie] bis 4 =

schlechteste Funktion [immer]). Die Werte werden anschließend in eine Skala von 1 bis 100 transformiert; höhere Werte zeigen eine höhere Lebensqualität an. Das PedsQL-ESRD-Modul besteht aus sieben multidimensionalen Skalen mit insgesamt 34 Items (allgemeine Müdigkeit, Probleme in Bezug auf die Nierenkrankheit, Probleme mit der Behandlung, Interaktion mit Familie und Gleichaltrigen, Sorgen, wahrgenommenes körperliches Erscheinungsbild und Kommunikation). Die Antwortmöglichkeiten und das Auswertungsverfahren stimmen mit dem des PedsQL 4.0 überein. Höhere Werte zeigen eine höhere Lebensqualität an.

Für beide Instrumente gibt es Fragebögen zur Selbst- und Fremdeinschätzung für Kinder im Alter von 5 bis 18 Jahren (Alter 5–7, 8–12 oder 13–18 Jahre), und zusätzlich einen Eltern-Proxy-Fragebogen für Kinder im Alter von 2 bis 4 Jahren. Laut Studienprotokoll wurde anhand des Alters beim Screening bestimmt, welcher altersspezifische Fragebogen verwendet wird.

Der PedsQL ist ein etabliertes und ausreichend validiertes generisches Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei pädiatrischen Populationen mit chronischen Erkrankungen. Der Endpunkt „PedsQL“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen in den Veränderungen von Baseline zu Monat 6 im PedsQL Gesamtscore. Gleichfalls traten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in den einzelnen Domänen des PedsQL auf (im Beschluss nicht dargestellt).

Die Eignung des PedsQL-ESRD-Moduls für die vorliegende Studienpopulation, welche aus Patientinnen und Patienten mit weitgehend erhaltener Nierenfunktion besteht, bleibt unklar. Darüber hinaus wurde ausschließlich ein Gesamtscore für das Modul gebildet, dessen Bildung gemäß vorliegender Literatur nicht vorgesehen ist. Der Endpunkt „PedsQL-ESRD-Modul“ wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Kidney Disease Quality of Life – 36 items (KDQOL-36)

Zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in der Studie ILLUMINATE-A auch der KDQOL-36 eingesetzt. In der Studie ILLUMINATE-B wurde der Endpunkt nicht erhoben.

Der KDQOL-36 setzt sich zusammen aus 24 krankheitsspezifischen Fragen zu Nierenerkrankungen und dem generischen Short Form 12 (SF-12). Der krankheitsspezifische Teil des Fragebogens umfasst drei Domänen (Symptome und Probleme, Krankheitslast der Nierenerkrankung, Auswirkungen der Nierenerkrankung auf das tägliche Leben) des KDQOL-SF. Die Fragen des KDQOL-36 beziehen sich auf die letzten 4 Wochen. Die Items werden mithilfe einer 5- bis 6-Punkte-Likert-Skala sowie Ja-/Nein-Optionen abgefragt. Die Antworten aller Items werden in Scores überführt, die einen Wert von 0 bis 100 einnehmen. Pro Domäne des KDQOL-36 werden Summenscores gebildet, wobei ein höherer Wert jeweils für eine

bessere Lebensqualität steht. Es gibt keinen globalen Score für das Instrument. Der SF-12 dient als generischer Fragebogen der Erfassung von Symptomen, Funktionsfähigkeit und Lebensqualität.

Es ist unklar, ob eine Übertragung der psychometrischen Güte von Patientinnen und Patienten mit dialysepflichtigen Nierenerkrankungen auf Patientinnen und Patienten mit weitgehend erhaltener Nierenfunktion vorgenommen werden kann. Der Endpunkt wird trotz der genannten Unsicherheit für die Nutzenbewertung herangezogen.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen in den Veränderungen von Baseline zu Monat 6 im KDQOL-36.

Nebenwirkungen

In der Studie ILLUMINATE-A erlitten 22 von 26 Personen (84,6 %) im Lumasiran-Arm und 9 von 13 Personen (69,2 %) im Placebo-Arm in der 6-monatigen doppelt verblindeten Behandlungsphase mindestens ein UE. In beiden Studienarmen traten keine schweren UE und SUE auf. Im Lumasiran-Arm führte ein UE bei einer Person zum Abbruch der Studienmedikation. In der Studie ILLUMINATE-B erlitten alle Kinder während der Studie ein UE, jedoch wies kein Kind ein schweres UE auf oder ein UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte. Ein Kind erlitt ein SUE.

Für UEs, die bei $\geq 10\%$ der Personen in einem Studienarm aufgetreten sind, legt der pharmazeutische Unternehmer post hoc berechnete Relative Risiken und zugehörige p-Werte vor. Da Informationen zur möglichen Adjustierung des Stratifizierungsfaktors fehlen, sind die Daten im Beschluss nur deskriptiv dargestellt. Für bestimmte Systemorganklassen und Preferred Terms wurden keine statistischen Auswertungen vom Unternehmer vorgelegt.

In der Systemorganklasse „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ trat im Lumasiran-Arm bei 11 Personen (42 %) ein UE auf, aber bei keiner Person im Placebo-Arm. Auch bei den Systemorganklassen „Psychiatrische Erkrankungen“ und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ traten nur bei Personen im Lumasiran-Arm UEs auf.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Nutzenbewertung von Lumasiran zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit primärer Hyperoxalurie Typ 1 liegen Ergebnisse der 6-monatigen randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Behandlungsphase der Studie ILLUMINATE-A und Ergebnisse der einarmigen, unkontrollierten Studie ILLUMINATE-B vor.

In den Studien sind keine Todesfälle aufgetreten. Für die Kategorie Mortalität lässt sich keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich in der Studie ILLUMINATE-A für den Endpunkt Oxalatkonzentration im 24h-Urin im Vergleich zu Baseline ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Lumasiran gegenüber der Kontrolle, welcher durch eine signifikante Reduktion der Oxalatkonzentration im Spontanurin im Vergleich zu Baseline in der Studie ILLUMINATE-B gestützt wird.

Die Ergebnisse zur Oxalatkonzentration im Urin deuten darauf hin, dass die durch den Gendefekt verursachte pathologisch veränderte Anreicherung von Oxalat im Urin unter Therapie mit Lumasiran stabilisiert wird. Die Oxalatkonzentration im Urin ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein klinisch relevanter Parameter, der zur Diagnose und zur Therapiesteuerung herangezogen wird. Darüber hinaus konnten jedoch keine validen Angaben identifiziert werden, die zeigen, welche Auswirkungen eine bestimmte Veränderung in der Oxalatkonzentration im Urin bei Patientinnen und Patienten mit PH1 auf die patientenindividuell ausgeprägte Symptomatik bzw. auf das Risiko einer Nierenschädigung hat.

In der Studie ILLUMINATE-A zeigt sich für den Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand mittels EQ-5D-Y -VAS und EQ-5D-VAS“ kein statistisch signifikanter Unterschied. Aus den Daten zum Endpunkt „Veränderung des Wachstums“ der Studie ILLUMINATE-B lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Aus den Daten zur Morbidität lassen sich zusammenfassend keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des PedsQL und KDQOL-36 lassen sich auf Basis der Daten der Studie ILLUMINATE-A keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Lumasiran gegenüber der Kontrollgruppe ableiten. In der Studie ILLUMINATE-B wurden keine Daten zur Endpunktkategorie „Lebensqualität“ erhoben.

Aus den Ergebnissen zu der Endpunktkategorie Nebenwirkungen lassen sich ebenfalls keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

In der Gesamtbewertung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Lumasiran zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit primärer Hyperoxalurie Typ 1, auf der Basis der Kriterien in § 5 Absatz 8 S. 1, 2 i.V.m. § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 4 AM-NutzenV als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der 6-monatigen randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Behandlungsphase der Studie ILLUMINATE-A und auf den Ergebnissen der einarmigen, unkontrollierten Studie ILLUMINATE-B.

Das Verzerrungspotential für die Studie ILLUMINATE-A auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Da es sich bei der Studie ILLUMINATE-B um eine Studie ohne Kontrollgruppe handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

Unsicherheiten ergeben sich daraus, dass in den Studien überwiegend Patientinnen und Patienten mit erhaltener Nierenfunktion untersucht und Personen mit systemischer Oxalose ausgeschlossen wurden. Für Patientinnen und Patienten mit bereits fortgeschrittener Niereninsuffizienz, welche vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sind, sind keine Aussagen möglich. Gleichfalls können auf Basis des vergleichenden Beobachtungszeitraums von 6 Monaten keine Aussagen bezüglich längerfristiger Effekte auf patientenrelevante Endpunkte getroffen werden. Darüber hinaus ergeben sich Unsicherheiten aufgrund der geringen Anzahl an untersuchten Patientinnen und Patienten.

Die vorliegenden Ergebnisse aus den Studien ILLUMINATE-A und ILLUMINATE-B lassen in der Gesamtbewertung eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht zu. Dabei ist die Aussagekraft der Ergebnisse für den festgestellten Zusatznutzen unter Berücksichtigung der genannten Unsicherheiten gering, weshalb die Aussagekraft der Nachweise in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft wird.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels „Oxlumo“ mit dem Wirkstoff Lumasiran, welches als Orphan Drug-Arzneimittel zur Behandlung der primären Hyperoxalurie Typ 1 (PH1) in allen Altersgruppen zugelassen wurde. Für die Nutzenbewertung von Lumasiran liegen Ergebnisse der 6-monatigen randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Behandlungsphase der Studie ILLUMINATE-A und Ergebnisse der einarmigen, unkontrollierten Studie ILLUMINATE-B vor.

In den Studien sind keine Todesfälle aufgetreten. Für die Kategorie Mortalität lässt sich keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

In der Kategorie Morbidität zeigt sich in der Studie ILLUMINATE-A für den Endpunkt Oxalatkonzentration im 24h-Urin im Vergleich zu Baseline ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Lumasiran gegenüber der Kontrolle, welcher durch eine signifikante Reduktion der Oxalatkonzentration im Spontanurin im Vergleich zu Baseline in der Studie ILLUMINATE-B gestützt wird. Die Oxalatkonzentration im Urin ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein klinisch relevanter Parameter, der zur Diagnose und zur Therapiesteuerung herangezogen wird. Es bleibt jedoch unklar, welche Auswirkungen eine bestimmte Veränderung in der Oxalatkonzentration im Urin bei Personen mit PH1 auf die patientenindividuell ausgeprägte Symptomatik bzw. auf das Risiko einer Nierenschädigung hat. In der Studie ILLUMINATE-A zeigt sich für den Endpunkt „Allgemeiner

Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS“ kein statistisch signifikanter Unterschied. Aus den Daten zum Endpunkt „Veränderung des Wachstums“ der Studie ILLUMINATE-B lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten. Aus den Daten zur Morbidität lassen sich zusammenfassend keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des PedsQL und KDQOL-36 lassen sich auf Basis der Daten der Studie ILLUMINATE-A keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Lumasiran gegenüber der Kontrollgruppe ableiten. In der Studie ILLUMINATE-B wurden keine Daten zur Endpunktkategorie „Lebensqualität“ erhoben.

Aus den Ergebnissen zu der Endpunktkategorie Nebenwirkungen lassen sich ebenfalls keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten.

Die Aussagekraft der Nachweise wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft, da die Aussagekraft der Ergebnisse insgesamt gering ist und sich Unsicherheiten aus fehlenden Daten für Personen mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz oder systemischer Oxalose, sowie der geringen Anzahl an Studienteilnehmenden und bezüglich längerfristiger Effekte ergeben.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Lumasiran gegenüber BSC festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

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

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

Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen. Die Angaben zu der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit diagnostizierter PH1 und entsprechender Symptomatik beruhen auf mittels Delphi-Methode ermittelten Experteneinschätzungen. Die angegebene Anzahl ist mit Unsicherheiten behaftet, da es sich bei den Patientenzahlen um Experteneinschätzungen handelt, für die unklar ist, auf welcher Datengrundlage sie vorgenommen wurden.

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 Oxlumio (Wirkstoff: Lumasiran) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. März 2021):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Lumasiran soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit primärer Hyperoxalurie Typ 1 erfahrenen Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2021).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, der Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

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 von unter 1-Jährigen 7,6 kg und von Erwachsenen 77 kg).²

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lumasiran	<u>< 10 kg:</u>	12	1	12

² Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
	1 x monatlich			
Lumasiran	<u>ab 10 kg:</u> 1 x alle 3 Monate	4	1	4

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstage	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Lumasiran	<u>< 10 kg:</u> 3 mg/kg = 22,8 mg - 29,97 mg	3 mg/kg = 22,8 mg - 29,97 mg	1 x 94,5 mg - 1 x 94,5 mg	12	12 x 94,5 mg
	<u>10 - < 20 kg:</u> 6 mg/kg = 60 mg - 119,94 mg	6 mg/kg = 60 mg - 119,94 mg	1 x 94,5 mg - 2 x 94,5 mg	4	4 x 94,5 mg - 8 x 94,5 mg
	<u>ab 20 kg:</u> 3 mg/kg = 60 mg - 231 mg	3 mg/kg = 60 mg - 231 mg	1 x 94,5 mg - 3 x 94,5 mg	4	4 x 94,5 mg - 12 x 94,5 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

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.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaugabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Lumasiran	1 ILO	83.240,25 €	1,77 €	4.753,29 €	78.485,19 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2021

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. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. **Verfahrensablauf**

Am 30. Dezember 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Lumasiran beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. April 2021 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 22. April 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Mai 2021 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten wurde am 9. Juni 2021 vorgelegt.

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 22. Juni 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Juli 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. März 2021	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	5. Mai 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Mai 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	19. Mai 2021 2. Juni 2021 16. Juni 2021	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens

Unterausschuss Arzneimittel	22. Juni 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. Juli 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. Juli 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken