

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Atidarsagen autotemcel (Metachromatische Leukodystrophie
mit biallelischer Mutation im ARSA-Gen)

Vom 4. November 2021

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Atidarsagen autotemcel (Libmeldy) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
2.1.3	Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses.....	10
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	10
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	13
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	13
2.4	Therapiekosten	13
3.	Bürokratiekostenermittlung	15
4.	Verfahrensablauf	15

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 Atidarsagen autotemcel ist der 1. Mai 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. April 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Atidarsagen autotemcel zur Behandlung der metachromatischen Leukodystrophie 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 2. August 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 G21-16) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie der vom G-BA erstellten Amendments 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 Atidarsagen autotemcel nicht abgestellt.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Atidarsagen autotemcel (Libmeldy) gemäß Fachinformation

Behandlung von metachromatischer Leukodystrophie (MLD), die durch Mutationen in beiden Allelen des Gens für die Arylsulfatase A (ARSA) gekennzeichnet ist, welche zu einer Verringerung der enzymatischen Aktivität von ARSA führt: bei Kindern mit im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden Formen, ohne klinische Manifestation der Erkrankung; bei Kindern mit der im frühen Kindesalter auftretenden Form mit frühzeitiger

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

klinischer Manifestation der Erkrankung, die jedoch noch selbständig gehen können, vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 4. November 2021):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Die Zulassungspopulation schließt sowohl Kinder mit der EJ (Early Juvenile)-Form mit frühzeitiger klinischer Manifestation der Erkrankung, die jedoch noch selbständig gehen können, vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung, als auch Kinder mit im späten Säuglingsalter (Late Infantile (LI)) oder frühen Kindesalter (Early Juvenile (EJ)) auftretenden Formen der metachromatischen Leukodystrophie (MLD) ohne klinische Manifestation der Erkrankung ein. Da sich die Kinder in der für die Nutzenbewertung relevanten Population hinsichtlich vorhandener Symptome und der Manifestation der Erkrankung unterscheiden, werden hinsichtlich der Bewertung des Zusatznutzens zwei Patientengruppen unterschieden.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Atidarsagen autotemcel wie folgt bewertet:

- a) Kinder mit im späten Säuglingsalter (Late Infantile (LI)) oder frühen Kindesalter (Early Juvenile (EJ)) auftretenden Formen der metachromatischen Leukodystrophie (MLD) ohne klinische Manifestation der Erkrankung

Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen

- b) Kinder mit der EJ-Form der metachromatischen Leukodystrophie mit frühzeitiger klinischer Manifestation der Erkrankung, die jedoch noch selbständig gehen können, vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt

Begründung:

Patientengruppenübergreifende Aspekte für die Nutzenbewertung

Atidarsagen autotemcel (im folgenden OTL-200) ist ein ATMP (Advanced therapy medicinal product), das eine mit autologen CD34+ Zellen angereicherte Population hämatopoetischer Stamm- und Vorläuferzellen (HSPC) enthält, die *ex vivo* unter Verwendung eines lentiviralen Vektors, der das Gen für humane Arylsulfatase A (ARSA) codiert, transduziert wurden.

Für die Bewertung des Ausmaßes eines Zusatznutzens von OTL-200 liegen Ergebnisse eines integrierten Datensatzes (IDS), der die vier Zulassungsstudien 201222, Compassionate Use Program (CUP) 207394, CUP 206258 und Hospital Exemption (HE) 205029 umfasst, im Vergleich zu einer historischen Kontrolle zum natürlichen Verlauf der Erkrankung (TIGET-NHx Studie) vor. Alle vier Studien wurden in demselben Behandlungszentrum durchgeführt.

In die natürliche Verlaufskohorte wurden Kinder mit einer im späten Säuglingsalter (LI) auftretenden Form der MLD oder der im frühen Kindesalter (EJ) auftretenden MLD eingeschlossen. Es wurden solche Kinder in die natürliche Verlaufskohorte eingeschlossen, die für eine Teilnahme an den vier Zulassungsstudien aufgrund ihres fortgeschrittenen Erkrankungsstadiums nicht geeignet waren, aber im selben Behandlungszentrum betreut wurden.

Das mittlere Alter bei Studieneinschluss im OTL-200-Arm lag bei 41,5 Monaten, während die Kinder in der natürlichen Verlaufskohorte mit 102,2 Monaten im Mittel deutlich älter waren. Im mittleren GMFM (Gross Motor Function Measure)-Wert erreichten die Kinder aus der natürlichen Verlaufskohorte mit 12 %, verglichen mit 74,7 % im OTL-200-Arm, deutlich niedrigere Werte. Während 13 (62 %) Kinder im OTL-200-Arm als präsymptomatisch und 8 (38 %) Kinder als frühsymptomatisch eingestuft wurden, wurden alle 31 Kinder der natürlichen Verlaufskohorte als symptomatisch eingestuft. Infolgedessen umfasst der OTL-200-Arm, verglichen mit der natürlichen Verlaufskohorte, zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses Kinder mit leichteren kognitiven und motorischen Beeinträchtigungen.

Der pharmazeutische Unternehmer begründet im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens die Vergleichbarkeit der untersuchten Patientenpopulationen zu OTL-200 und der natürlichen Verlaufskohorte damit, dass sich zwischen den Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich potenzieller prognostischer Faktoren in Bezug auf Genotyp, Krankheitstyp und Alter beim geschätztem Symptombeginn zeigten.

Auch die im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen sowie die nachgereichten Informationen konnten die Unsicherheiten nicht ausräumen, inwieweit der Krankheitsverlauf durch das Vorhandensein von Symptomen und der Manifestation der Erkrankung der vom Anwendungsgebiet umfassten Patientengruppen hinreichend vergleichbar ist, als dass eine Analyse ohne Differenzierung der Patienten sachgerecht erscheint. Im Rahmen der Nutzenbewertung wurde daher die relevante Population, der Unterteilung im Anwendungsgebiet folgend, hinsichtlich vorhandener Symptome und der Manifestation der Erkrankung, in Kinder mit im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden Formen ohne klinische Manifestation der Erkrankung, und Kinder mit der im frühen Kindesalter auftretenden Form mit frühzeitiger klinischer Manifestation der Erkrankung, die jedoch noch selbständig gehen können, vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung, unterschieden.

a) Kinder mit im späten Säuglingsalter (Late Infantile (LI)) oder frühen Kindesalter (Early Juvenile (EJ)) auftretenden Formen der metachromatischen Leukodystrophie (MLD) ohne klinische Manifestation der Erkrankung

Für diese Patientenpopulation liegt eine Geschwisterkinder-Analyse als Teilpopulation des integrierten Datensatzes vor. Die durchgeführte Geschwisterkinder-Analyse umfasst 12 Kinder, die mit OTL-200 behandelt wurden und ein Geschwisterkind in der natürlichen Verlaufskohorte hatten, und 11 Geschwisterkinder in der natürlichen Verlaufskohorte. Aus den im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorliegenden Stellungnahmen ging hervor, dass die klinischen Verläufe bei Geschwisterkindern sowohl in ihrem zeitlichen Verlauf als auch im Ausmaß der Symptomatik vergleichbar sind, sodass davon auszugehen ist, dass das Eintreten der Symptomatik bei den noch präsymptomatischen Kindern im natürlichen Krankheitsverlauf während der Studienbeobachtungszeit zu erwarten wäre. Außerdem kann die deskriptive Darstellung zum Merkmal Alter bei geschätztem Symptombeginn als prädiktiv für das Fortschreiten der Erkrankung angesehen werden. Auch wenn der Vergleich zwischen

den Geschwisterkindern im OTL-200-Arm und den entsprechenden Geschwisterkindern aus der natürlichen Verlaufskohorte für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden kann, bleiben die mit einem indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator verbundenen Limitationen und Unsicherheiten bestehen. Das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene wird infolgedessen als hoch eingeschätzt. Dennoch wird der vorgelegte Vergleich, aufgrund der großen Effekte in der Endpunktkategorie Morbidität, die nicht allein durch Zufallseffekte auf Basis dieser Unsicherheiten erklärbar sind, für die Nutzenbewertung herangezogen. Aufgrund des sehr ähnlichen Krankheitsverlaufs bei Geschwistern wird von einer hinreichenden Strukturgleichheit der Vergleichsarme ausgegangen, dass auch ohne Randomisierung eine Quantifizierung des Zusatznutzens möglich ist. Dabei werden auch die Schwere und der progrediente Verlauf der Erkrankung berücksichtigt, die im natürlichen Krankheitsverlauf mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit zu schweren körperlichen Einschränkungen, bis hin zum Tod, führen. Da in der Geschwisterkinder-Analyse im OTL-200-Arm fast ausschließlich präsymptomatische Kinder eingeschlossen wurden, lassen sich hier für diese Patientenpopulation Aussagen zur Quantifizierung des Zusatznutzens ableiten.

Mortalität

In der Geschwisterkinder-Analyse traten 0 Ereignisse bei Kindern, die mit OTL-200 behandelt wurden, und 4 Ereignisse in der natürlichen Verlaufskohorte auf. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von OTL-200. Insgesamt ist die Beobachtungsdauer der mit OTL-200 behandelten Kinder jedoch zu kurz um belastbare Aussagen zur Quantifizierung des Zusatznutzens abzuleiten.

Morbidität

GMFC (Gross Motor Function Classification)-MLD Level

Es handelt sich beim GMFC-MLD um ein Klassifikationssystem zur Beschreibung grobmotorischer Funktionen von Kindern mit MLD, die mindestens 18 Monate alt sind. Das Klassifikationssystem umfasst sieben verschiedene Stufen. Die grobmotorische Funktion wird als unmittelbar patientenrelevant bewertet. Der pharmazeutische Unternehmer legt eine Ereigniszeitanalyse zum „Alter bis zum Zeitpunkt des GMFC-MLD Level ≥ 5 “ vor. Der Verlust der Fähigkeiten sich selbstständig fortbewegen und selbstständig sitzen zu können (GMFC-MLD Level ≥ 5), kann als Übergang in ein schwerwiegendes Krankheitsstadium nachvollzogen werden.

In der Geschwisterkinder-Analyse trat 1 Ereignis (8 %) bei mit OTL-200 behandelten Kindern auf, wohingegen in der natürlichen Verlaufskohorte 11 Ereignisse (100 %) berichtet wurden. In der Studie zum natürlichen Verlauf zeigte sich ein Verlust der Fähigkeit, sich selbstständig fortbewegen und sitzen zu können, in einem Alter von im Median 3,6 Jahren. Anzumerken ist jedoch, dass im OTL-200-Arm bis zu einem Alter von 2 Jahren bereits 58 % der Patienten zensiert wurden, und damit für mehr als die Hälfte der Kinder die mit OTL-200 behandelt wurden, in einem Alter, in dem Kinder der natürlichen Verlaufskohorte einen Verlust motorischer Funktionen zeigten, keine GMFC-MLD Level mehr ermittelt wurden. Aufgrund fehlender Angabe zu Zensierungsgründen wird der Endpunkt nur ergänzend herangezogen.

Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung (sMFS)

Bei dem sMFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der beiden Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt.

In der durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Ereigniszeitanalyse zum „Alter bis zum Zeitpunkt des GMFC-MLD Level ≥ 5 “ zeigte sich, dass, wie oben beschrieben, 7 (58 %)

der 12 mit OTL-200 behandelten Geschwisterkinder bis zu einem Alter von rund 2 Jahren zensiert wurden. In der natürlichen Verlaufskohorte zeigte sich ein Verlust der Fähigkeit, sich selbstständig fortbewegen und sitzen zu können, in einem Alter von im Median 3,6 Jahren. Angaben zur Beobachtungsdauer in den jeweiligen Vergleichsarmen wurden nicht identifiziert.

Im Vergleich mit der Auswertung zum „Alter bis zum Zeitpunkt des Todes“ traten die Zensierungen beim GMFC-MLD Level zu einem deutlich früheren Zeitpunkt auf. Im Gegensatz dazu lag in der natürlichen Verlaufskohorte bei der Auswertung zum „Alter bis zum Zeitpunkt eines GMFC-MLD Level ≥ 5 “ keine Zensierung vor. In die Auswertungen des kombinierten Endpunktes sMFS gingen somit für mehr als die Hälfte der Kinder aus dem OTL-200-Arm ab einem Alter von 2 Jahren lediglich Todesfälle als Ereignisse ein. Für Kinder der Studie zum natürlichen Verlauf ist dahingegen ausschließlich eine Verschlechterung der grobmotorischen Funktion als Ereignis eingegangen.

Der vorgelegte Vergleich für den Endpunkt „Überleben ohne schwere motorische Beeinträchtigung (sMFS)“ ist nicht valide. Es können keine Aussagen zur Quantifizierung des Zusatznutzen abgeleitet werden.

GMFM (Gross Motor Function Measure)

Die GMFM umfasst insgesamt 88 Testaufgaben, die sich an einem gesunden motorisch normal entwickelten 5-jährigen Kind orientieren und von diesem gewöhnlich problemlos ausgeführt werden können. Der GMFM Score ist abhängig vom Alter. Die meisten gesunden Kinder erreichen ihren maximalen GMFM Score (100 %) i.d.R. im Alter von 5 Jahren.

Die vom GMFM erfassten Aspekte der motorischen Entwicklung sind patientenrelevant.

Für den Endpunkt bestehen insbesondere angesichts der teilweise retrospektiven Datenerhebung relevante Unsicherheiten.

Es zeigt sich für den Endpunkt GMFM ein dramatischer Effekt gegenüber der natürlichen Verlaufskohorte. Eine Manifestation der Erkrankungen war 3 Jahre nach der Behandlung mit OTL-200 noch nicht festzustellen. Die Geschwisterkinder der natürlichen Verlaufskontrolle wiesen zu diesem Zeitpunkt schwere motorische Beeinträchtigungen auf.

Aufgrund des sehr ähnlichen Krankheitsverlaufs bei Geschwistern wird der vorliegende indirekte Vergleich als hinreichend valide eingeschätzt. Insgesamt lässt sich trotz der beschriebenen Unsicherheiten des historischen Vergleichs und der teilweise retrospektiven Datenerhebung vor dem Hintergrund des schweren Verlaufs der unbehandelten Geschwisterkinder und der vorliegenden Effektgröße ein sehr deutlicher Vorteil in der Endpunktkategorie Morbidität ableiten.

Lebensqualität

Es wurden keine Endpunkte der Kategorie Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

In Ermangelung von Sicherheitsdaten zu der Geschwisterkinder-Analyse wurden die Ergebnisse zu den Sicherheitsendpunkten im integrierten Datensatz (IDS), der die vier Zulassungsstudien umfasst, für einzelne Studienphasen deskriptiv dargestellt. Diese liegen ausschließlich für die Gesamtpopulation vor, sodass diese Ergebnisse herangezogen werden.

Mit Beginn der Busulfan-Konditionierung bis zum jeweiligen Datenschnitt wurden die meisten UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der SOC Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems und dem PT

Febrile Neutropenie, aber auch in der SOC Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts und dem PT Stomatitis gemeldet. Alle in dieser Studienphase mit dem PT Febrile Neutropenie und dem PT Stomatitis kodierten UEs waren schwere UEs. Dies gilt analog auf PT-Ebene für Aphasie, Ataxie, Dysarthrie, kognitive Beeinträchtigung, motorische Dysfunktion und Spastik (SOC Erkrankung des Nervensystems) und für Gangstörungen (SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort).

Aufgrund der bisherigen Beobachtungsdauern in den Studien und der geringen Anzahl der mit OTL-200 behandelten Kinder ist eine abschließende Einschätzung zur Sicherheit von OTL-200 nicht möglich.

Für Kinder aus der historischen Kontrolle liegen keine Daten zu unerwünschten Ereignissen vor. Insgesamt können daher anhand der vorliegenden Daten keine Aussagen zur Quantifizierung des Zusatznutzen in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen für OTL-200 getroffen werden.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Ausmaßes eines Zusatznutzens von OTL-200 liegen Ergebnisse eines integrierten Datensatzes aus den vier Zulassungsstudien im Vergleich zu einer historischen Kontrolle vor. Dieser lässt, insbesondere aufgrund von bestehenden Unsicherheiten inwieweit der Krankheitsverlauf durch das Vorhandensein von Symptomen und der Manifestation der Erkrankung der vom Anwendungsgebiet umfassten Patientengruppen hinreichend vergleichbar ist, als dass eine Analyse ohne Differenzierung der Patienten sachgerecht erscheint, keine Quantifizierung des Zusatznutzens zu.

Für die Quantifizierung des Zusatznutzens wurde vorwiegend auf die durchgeführte Geschwisterkinder-Analyse abgestellt. Trotz der auch in der Geschwisterkinder-Analyse vorhandenen Unsicherheiten und Limitationen wird der vorgelegte Vergleich aufgrund des sehr ähnlichen Krankheitsverlaufs bei Geschwistern und der damit verbundenen hinreichenden Strukturgleichheit der Vergleichsarme, der großen Effekte in der Endpunktkategorie Morbidität, die nicht allein durch Zufallseffekte auf Basis dieser Unsicherheiten erklärbar sind, für die Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen.

Dabei wird auch die Schwere und der progrediente Verlauf der Erkrankung berücksichtigt, die im natürlichen Krankheitsverlauf mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit zu schweren körperlichen Einschränkungen, bis hin zum Tod, führt.

Für das Gesamtüberleben zeigte sich in der Geschwisterkinder-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OTL-200 gegenüber dem natürlichen Verlauf der Erkrankung. Insgesamt ist die Beobachtungsdauer der mit OTL-200 behandelten Kinder jedoch zu kurz um belastbare Aussagen für diesen Endpunkt abzuleiten.

Für die Endpunktkategorie Morbidität liegen Ergebnisse zu den Endpunkten GMFC (Gross Motor Function Classification)-MLD Level und GMFM (Gross Motor Function Measure) vor. Hier kann, trotz vorhandener Unsicherheiten des historischen Vergleichs sowie der teilweise retrospektiven Endpunkterhebung, maßgeblich basierend auf den Ergebnissen zum GMFM, ein dramatischer Effekt gegenüber der natürlichen Verlaufskontrolle abgeleitet werden. Eine Manifestation der Erkrankungen war 3 Jahre nach der Behandlung mit OTL-200 noch nicht festzustellen. Die Geschwisterkinder der natürlichen Verlaufskontrolle wiesen zu diesem Zeitpunkt schwere motorische Beeinträchtigungen auf. Insgesamt lässt sich für die Endpunktkategorie Morbidität ein sehr deutlicher Vorteil für OTL-200 ableiten.

Für die Endpunktkategorie Lebensqualität liegen keine Daten vor.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ist eine Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzen von OTL-200 nicht möglich. So sind die vorliegenden Ergebnisse insgesamt aufgrund fehlender Kontrolldaten und der kleinen Patientenpopulation in ihrer Aussagekraft nur eingeschränkt bewertbar.

In der Gesamtbewertung der vorliegenden zum Teil dramatischen Effekte in patientenrelevanten Endpunkten, sowie vor dem Hintergrund der hohen Wahrscheinlichkeit von schweren körperlichen und kognitiven Einschränkungen bis hin zum Tod bei unbehandelten Kindern, lässt sich ein sehr deutlicher Vorteil von OTL-200 in der Endpunktkategorie Morbidität ableiten. Insgesamt stellt der G-BA für OTL-200 in der Behandlung von Kindern mit im späten Säuglingsalter (LI) oder frühen Kindesalter (EJ) auftretenden Formen der MLD ohne klinische Manifestation der Erkrankung einen erheblichen Zusatznutzen fest.

Aussagekraft der Nachweise

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von OTL-200 erfolgt auf Basis einarmiger Studien im Vergleich mit einer historischen Kontrollgruppe. Einarmige Studien und historische Vergleiche sind generell mit einem hohen Verzerrungspotential behaftet. Auch für den für die Nutzenbewertung herangezogenen Vergleich ist das Ausmaß des Verzerrungspotentials für alle vorliegenden Endpunkte als hoch anzusehen. Zudem liegen nur sehr limitierte Fallzahlen zur Nutzenbewertung von OTL-200 vor.

In der Gesamtschau wird daher insgesamt von einem Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ausgegangen.

b) Kinder mit der EJ-Form der metachromatischen Leukodystrophie mit frühzeitiger klinischer Manifestation der Erkrankung, die jedoch noch selbstständig gehen können, vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt

Begründung

Für die Beurteilung von OTL-200 zur Behandlung von metachromatischer Leukodystrophie (MLD), die durch Mutationen in beiden Allelen des Gens für die Arylsulfatase A (ARSA) gekennzeichnet ist, welche zu einer Verringerung der enzymatischen Aktivität von ARSA führt, liegen Ergebnisse eines integrierten Datensatzes, der die vier Zulassungsstudien umfasst, im Vergleich zu einer historischen Kontrolle zum natürlichen Verlauf der Erkrankung (TIGET-NHx Studie) vor. Dieser Datensatz umfasst Daten sowohl zu Kindern mit der EJ-Form der metachromatischen Leukodystrophie mit frühzeitiger klinischer Manifestation der Erkrankung, die jedoch noch selbstständig gehen können, vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung, als auch zu präsymptomatischen Kindern. In Bezug auf diesen integrierten Datensatz bestehen Unsicherheiten, inwieweit der Krankheitsverlauf durch das Vorhandensein von Symptomen und der Manifestation der Erkrankung der vom Anwendungsgebiet umfassten Patientengruppen hinreichend vergleichbar und übertragbar auf die hier separat zu betrachtende Patientengruppe ist, für die keine separaten Auswertungen vorliegen. Daher ist die Datenlage nicht ausreichend um eine Quantifizierung des Zusatznutzens vorzunehmen.

In der Gesamtschau stuft der G-BA daher das Ausmaß des Zusatznutzens von OTL-200 auf der Basis der Kriterien in § 5 Absatz 8 S. 1, 2 i.V.m. § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 4 AM-NutzenV für die Patientengruppe b) als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt. Die Aussagekraft der Nachweise wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

2.1.3 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Atidarsagen autotemcel 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.

Die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) hat die Vorlage des finalen Studienberichts der laufenden Zulassungsstudie 201222 mit dem Wirkstoff Atidarsagen autotemcel für den 31. März 2024 gefordert.

Vor diesem Hintergrund, dass weitere klinische Daten zu den beiden Patientenpopulationen zum Gesamtüberleben und zur Nachhaltigkeit der Effekte in der Endpunktkategorie Morbidität erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können, ist es gerechtfertigt den Beschluss zeitlich zu befristen, bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse für die Bewertung des Zusatznutzens von Atidarsagen autotemcel vorliegen. Die Befristung ermöglicht eine Einbeziehung der erwarteten Ergebnisse aus der Zulassungsstudie 201222 in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V. Hierfür wird eine Befristung des Beschlusses bis zum 01. Juli 2024 als angemessen erachtet.

Auflagen der Befristung

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf soll im Dossier eine getrennte Ergebnisdarstellung der Zulassungsstudie 201222 für Patientinnen und Patienten mit und ohne klinische Manifestation der Erkrankung zu allen patientenrelevanten Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, durchgeführt werden. Insbesondere für Patienten ohne klinische Manifestation der Erkrankung ist eine Geschwisterkinder-Analyse vorzulegen.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist. Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Atidarsagen autotemcel 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 Atidarsagen autotemcel vorzulegen (§ 4 Absatz 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO). Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Atidarsagen autotemcel aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des Wirkstoffes Atidarsagen autotemcel (im Folgenden OTL-200). Libmeldy wurde als Orphan Drug zugelassen und wird angewendet zur Behandlung von metachromatischer Leukodystrophie (MLD), die durch Mutationen in beiden Allelen des Gens für die Arylsulfatase A (ARSA) gekennzeichnet ist, welche zu einer Verringerung der enzymatischen Aktivität von ARSA führt: bei Kindern mit

im späten Säuglings- oder frühen Kindesalter auftretenden Formen, ohne klinische Manifestation der Erkrankung; bei Kindern mit der im frühen Kindesalter auftretenden Form mit frühzeitiger klinischer Manifestation der Erkrankung, die jedoch noch selbständig gehen können, vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung. In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet werden zwei Patientengruppen unterschieden:

- a) Kinder mit im späten Säuglingsalter (Late Infantile (LI)) oder frühen Kindesalter (Early Juvenile (EJ)) auftretenden Formen der MLD ohne klinische Manifestation der Erkrankung

- b) Kinder mit der EJ-Form der metachromatischen Leukodystrophie mit frühzeitiger klinischer Manifestation der Erkrankung, die jedoch noch selbstständig gehen können, vor dem Einsetzen einer kognitiven Verschlechterung

Zu a) Für diese Patientengruppe kann der mit dem Dossier vorgelegte indirekte Vergleich für die Gesamtpopulation aufgrund methodischer Limitationen nicht zur Quantifizierung des Zusatznutzens verwendet werden. Daher wird vorwiegend – unter Berücksichtigung der Schwere und der Progredienz der Erkrankung – die durchgeführte Geschwisterkinder-Analyse berücksichtigt. Auch diese ist mit Limitationen und Unsicherheiten verbunden, wird jedoch aufgrund des sehr ähnlichen Krankheitsverlaufs bei Geschwistern und der damit verbundenen hinreichenden Strukturgleichheit der Vergleichsarme, der großen Effekte in der Endpunktkategorie Morbidität, die nicht allein durch Zufallseffekte auf Basis dieser Unsicherheiten erklärbar sind, zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen. Da in der Geschwisterkinder-Analyse im OTL-200-Arm fast ausschließlich präsymptomatische Kinder eingeschlossen wurden, lassen sich hier für die Patientenpopulation a) Aussagen zur Quantifizierung zum Zusatznutzen ableiten.

Für das Gesamtüberleben zeigte sich in der Geschwisterkinder-Analyse ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von OTL-200 gegenüber dem natürlichen Verlauf der Erkrankung. Insgesamt ist die Beobachtungsdauer der mit OTL-200 behandelten Kinder jedoch zu kurz um belastbare Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten.

Für die Endpunktkategorie Morbidität kann, maßgeblich basierend auf den Ergebnissen zum GMFM (Gross Motor Function Measure), ein dramatischer Effekt von OTL-200 gegenüber der natürlichen Verlaufskontrolle abgeleitet werden.

Für die Endpunktkategorie Lebensqualität liegen keine Daten vor.

Für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen ist aufgrund der bisherigen Beobachtungsdauern, der geringen Anzahl der mit OTL-200 behandelten Kinder und der fehlenden Kontrolldaten eine abschließende Einschätzung zur Sicherheit von OTL-200 nicht möglich.

Insgesamt stellt der G-BA für OTL-200 für Patientengruppe a) einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen fest.

Der Beschluss des GBA wird bis zum 01. Juli 2024 befristet.

Zu b) Für diese Patientengruppe liegen Ergebnisse eines integrierten Datensatzes, der die vier Zulassungsstudien umfasst, im Vergleich zu einer historischen Kontrolle zum natürlichen Verlauf der Erkrankung (TIGET-NHx Studie) vor. Da jedoch keine separaten Auswertungen für

diese Patientenpopulation vorliegen, kann keine Quantifizierung des Zusatznutzens vorgenommen werden. In der Gesamtbewertung der für die Nutzenbewertung relevanten Daten stuft der G-BA den Zusatznutzen von OTL-200 für Patientengruppe b) als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt. Die Aussagekraft der Nachweise wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

Der Beschluss des GBA wird bis zum 01. Juli 2024 befristet.

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). Die Angabe bezieht sich auf die Gesamtpopulation von Patienten mit und ohne klinischer Manifestation der MLD. Die Berechnung der GKV-Zielpopulation bezieht sich ausschließlich auf die Kinder mit MLD, die pro Jahr geboren werden und somit neu in die GKV-Zielpopulation fallen. Unter dieser Annahme ist die angegebene Spanne der GKV-Zielpopulation trotz der Unsicherheiten, die sich auch dem ermittelten Anteil der MLD-Patientinnen und -Patienten mit den Krankheitsformen LI-MLD und EJ-MLD in den relevanten Krankheitsstadien entsprechend des Anwendungsgebietes ergeben, insgesamt in der Größenordnung plausibel.

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 Libmeldy (Wirkstoff: Atidarsagen autotemcel) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 28. Oktober 2021):

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

Die Behandlung mit Libmeldy darf nur von ärztlichem Personal eingeleitet und überwacht werden, das über Erfahrung in der Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen verfügt. Libmeldy muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum mit Erfahrung in der Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (HSZT) verabreicht werden. Von den Patienten wird erwartet, dass sie an einer Studie zur Langzeitnachbeobachtung teilnehmen, um die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Libmeldy besser erfassen zu können.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2021).

Atidarsagen autotemcel wird entsprechend der Angaben in der Fachinformation als einmalige intravenöse Infusion verabreicht.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Atidarsagen autotemcel	Einmalgabe	1	1	1

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungs- tage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behandlungs- tage/ Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnittsver- brauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Atidarsagen autotemcel	3 – 30 × 10 ⁶ CD34+ Zellen/k g	3 – 30 × 10 ⁶ CD34+ Zellen/kg	1 Einzel- Infusions- beutel	1	1 Einzel- Infusions- beutel

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Atidarsagen autotemcel ist in der Lauer-Taxe gelistet, wird jedoch nur als Klinikpackung abgegeben. Der Wirkstoff unterliegt demnach derzeit nicht der Arzneimittelpreisverordnung und es fallen keine Rabatte nach §130 bzw. §130a SGB V an. Der Berechnung wird - abweichend von den üblicherweise berücksichtigten Angaben der Lauer-Taxe - der Einkaufspreis der Klinikpackung zu Grunde gelegt.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Einkaufspreis Klinikpackung)
Atidarsagen autotemcel	1 Einzel-Infusionsbeutel	2 875 000 € ²

Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 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 entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger

² Das Arzneimittel ist zum herangezogenen Lauer-Stand von der Mehrwertsteuer befreit.

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.

Bei Atidarsagen autotemcel handelt es sich um ein Zellprodukt, welches aus autologen CD34+-Stammzellen hergestellt wird. Zur Gewinnung des Zellmaterials ist daher regelhaft eine HSZ-Mobilisierung und Leukapherese notwendig. Da die HSZ-Mobilisierung und Leukapherese Teil der Herstellung des Arzneimittels gemäß § 4 Absatz 14 AMG ist, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel an.

Vor der Infusion von Atidarsagen autotemcel muss eine vollständige myeloablative Konditionierung durchgeführt werden. Da diese ausschließlich im Rahmen der stationären Versorgung erfolgt, werden die der GKV zusätzlich anfallenden Kosten im stationären Bereich im Beschluss dargestellt. Die Fachinformation von Atidarsagen autotemcel enthält keine Vorgaben über die Art und Dauer der einzusetzenden Arzneimittel für die Konditionierung, zudem können die Kosten der hierfür verwendeten Wirkstoffe (beispielsweise für den in den klinischen Studien verwendeten Wirkstoff Busulfan) in Form von krankenhausindividuellen Zusatzentgelten anfallen. Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind daher nicht bezifferbar.

Bezeichnung der Therapie	Kosten
Myeloablative Konditionierung	nicht bezifferbar

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 29. April 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Atidarsagen autotemcel beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 2. August 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 23. August 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 6. September 2021 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung wurde am 27. September 2021 vorgelegt, sowie ein weiteres am 14. Oktober 2021.

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 den Sitzungen des Unterausschusses am 12. Oktober 2021 und 26. Oktober 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. November 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	27. Juli 2021	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	31. August 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. September 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. September 2021 21. September 2021 5. Oktober 2021 19. Oktober 2021	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. Oktober 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. November 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 4. November 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken