

# 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 - Belatacept**

Vom 5. Juli 2012

## Inhalt

1. Rechtsgrundlage .....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	2
3. Verfahrensablauf .....	9

## 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 folgende 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

Der pharmazeutische Unternehmer hat nach der Übergangsregelung gemäß § 10 Abs. 1 und 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) am 16. Januar 2012 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. April 2012 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis 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 Abs. 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor

(Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde in der Nutzenbewertung von Belatacept nicht abgestellt.

In seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus der Zulassungsstudie BENEFIT-EXT zur Nierenfunktion dargelegt. Hierzu werden Auswertungen nach 36 Monaten Behandlungsdauer anhand der berechneten glomerulären Filtrationsrate (cGFR) präsentiert. Ein Teil dieser Auswertungen wurde bereits im Dossier dargelegt (Differenz der cGFR nach 36 Monaten), ein anderer Teil der Auswertungen geht über die Angaben im Dossier hinaus. Zudem hat der pharmazeutische Unternehmer in seiner schriftlichen Stellungnahme, in Ergänzung zu den entsprechenden Angaben im Dossier, eine systematische Literaturrecherche zur Validität der GFR als Surrogat für patientenrelevante Endpunkte vorgelegt.

Vom IQWiG wurde der Endpunkt „Transplantatfunktion“, gemessen anhand der glomerulären Filtrationsrate (GFR), nicht in die Nutzenbewertung des Instituts eingeschlossen. Nach Einschätzung des IQWiG handelt es sich bei der GFR nicht um einen patientenrelevanten Endpunkt, sondern um einen Surrogatparameter. Voraussetzung für den Einschluss von Surrogatparametern in die Nutzenbewertung ist der im Dossier zu erbringende Nachweis zur Validität des Surrogats. Dabei ist mittels einer geeigneten Methodik hinreichend zu belegen, dass der Effekt auf den zu ersetzenden patientenrelevanten Endpunkt durch den Effekt auf den Surrogatendpunkt ersetzt werden kann.

Die Ausführungen hierzu im Dossier, und die zu diesem Punkt angeführten Studien, beschreiben eine Assoziation der GFR mit verschiedenen Endpunkten, wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Gesamtmortalität und Transplantatüberleben. Die angeführten Studien waren jedoch nicht auf die Validierung des Surrogats ausgerichtet. Sowohl den Ausführungen im Dossier, als auch der mit der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers nachgereichten systematischen Literaturrecherche, liegt keine geeignete Methodik zur Validierung eines Surrogatparameters zugrunde. Insbesondere fehlen Auswertungen und Studienergebnisse zu der Fragestellung, ob ein Interventionseffekt auf die GFR einen Interventionseffekt auf patientenrelevante Endpunkte ersetzen kann.

Innerhalb des G-BA herrschen unterschiedliche Auffassungen darüber, inwieweit dem IQWiG bezüglich der Einschätzung zur Validität der GFR als Surrogat gefolgt werden soll. Zudem war zu klären, ob die Nierenfunktion, gemessenen anhand der GFR, einen per se patientenrelevanten Endpunkt darstellt, der als solcher in die Nutzenbewertung von Belatacept einzubeziehen wäre. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Angaben enthalten, zudem wurde dieser Punkt in den Stellungnahmen adressiert. Die Organisationen des G-BA vertreten hierzu die folgenden unterschiedlichen Positionen:

Die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) und die Deutsche Krankenhausgesellschaft (DKG) sind der Ansicht, dass die vorgelegten Daten mit ausreichender Sicherheit zeigen, dass die GFR ein starker Prädiktor für das Transplantatüberleben und die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist, allerdings erkennen die beiden Organisationen an, dass Unklarheiten darüber bestehen, wie man die beobachteten Unterschiede in den Mittelwertdifferenzen der cGFR für das Transplantatüberleben und die kardiovaskuläre Mortalität quantifizieren soll und wie relevant die beobachteten Unterschiede für das Transplantatüberleben und die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität sind. Da im Beobachtungszeitraum kein Unterschied bezüglich der Endpunkte Transplantatüberleben, und kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität gezeigt werden konnte, schätzen DKG und KBV das Ausmaß des beobachteten Unterschieds maximal als gering ein. KBV und DKG sind ebenso der Auffassung, dass die GFR als das Maß für die Nierenfunktion, in der konkreten Therapiesituation, die der Anwendung von Belatacept zugrunde liegt, direkt

patientenrelevant ist und als Endpunkt in die Nutzenbewertung von Belatacept einzubeziehen ist. Da sich allerdings in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität kein relevanter Unterschied zeigt, wird das Ausmaß des Zusatznutzens für diesen Aspekt ebenfalls als maximal gering bewertet.

Dem gegenüber stehend ist der GKV-Spitzenverband der Ansicht, dass die GFR keine zusätzlichen Informationen liefert, die nicht schon in den patientenrelevanten Endpunkten Transplantatüberleben und kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität abgebildet sind. Der GKV-Spitzenverband sowie die Patientenvertretung sind der Auffassung, dass die Nierenfunktion, gemessenen anhand der GFR, nicht als ein per se patientenrelevanter Endpunkt zu betrachten ist. Die GFR wird für die Nutzenbewertung als Surrogat gewertet, das verwendet werden kann, sofern die Validität des Surrogats nachgewiesen worden ist.

Als Konsequenz für den Beschluss über die Nutzenbewertung wird der Endpunkt „Nierenfunktion (cGFR)“ zwar dargestellt, jedoch wird angemerkt, dass dieser Endpunkt kein entscheidungsrelevanter Faktor für das Bewertungsergebnis darstellt, weil die Gesamtaussage zum Zusatznutzen auch bei Einschluss dieses Endpunktes unverändert bliebe. Darüber hinaus finden die Studienergebnisse zur Nierenfunktion (cGFR) - als Determinante der Nierenfunktionsstörung - durch den Endpunkt „Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5“ Einzug in die Nutzenbewertung.

Ausgehend hiervon ist der G-BA zu folgender Bewertung gelangt:

### 2.1 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die initiale Erhaltungstherapie ist Ciclosporin in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolatmofetil für die Prophylaxe einer Transplantatabstoßung und die Erhaltung der Nierenfunktion in Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben. Die Wirkstoffe sollen in den zugelassenen Dosierungen gegeben und patientenindividuell optimiert werden.

Begründung:

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 dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung des G-BA 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.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Dementsprechend wurden diese Kriterien bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den Wirkstoff Belatacept angewendet. Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

1. Als Vergleichstherapie kommen Arzneimittelanwendungen in Betracht, die für die Prophylaxe einer Transplantatabstoßung nach erfolgter Nierentransplantation in Erwachsenen zugelassen sind. Dies ist zutreffend für Arzneimittel mit den Wirkstoffen Basiliximab, Ciclosporin, Everolimus, Tacrolimus, Sirolimus, Azathioprin und Mycophenolsäure.
2. Kommt nicht in Betracht.
3. Es liegen keine Beschlüsse zum patientenrelevanten Nutzen vor.
4. Nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gehören Ciclosporin und Tacrolimus zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Von der Evidenzlage ausgehend sind beide Wirkstoffe vergleichbar.
5. Ciclosporin ist von der Festbetragsregelung umfasst und ist somit als die wirtschaftlichere Therapieoption zu wählen.

## 2.2 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der Nutzenbewertung liegen 2 Studien mit hoher Aussagekraft zugrunde. Bei der metaanalytischen Zusammenfassung der Ergebnisse beider Studien zeigte sich eine starke Heterogenität auf Endpunktebene. Da sich die beiden Studien insbesondere hinsichtlich der Spenderkriterien unterscheiden, wurde in der Nutzenbewertung des IQWiG eine Aufspaltung in Patientengruppen nach Spenderkriterium vorgenommen, d.h. für die betreffenden Endpunkte mit Heterogenität in der Meta-Analyse, werden getrennte Aussagen für die Gruppe der Patienten mit einem Transplantat eines Spenders nach Standardkriterien und die Gruppe der Patienten mit einem Transplantat eines Spenders nach erweiterten Kriterien gemacht.

Abweichend hiervon hält es der G-BA für sinnvoll, beide Patientengruppen im Zuge der Nutzenbewertung separat zu betrachten, da sich die Studienpopulation der BENEFIT-Studie und die der BENEFIT-EXT-Studie erheblich voneinander unterscheiden. Dabei findet insbesondere Berücksichtigung, dass die Studienpopulation der BENEFIT-Studie, hinsichtlich der Patientencharakteristika und Spenderkriterien, als nur bedingt repräsentativ für die entsprechende europäische Patientenpopulation eingeschätzt wird. Im Gegensatz dazu wird von der Studienpopulation der BENEFIT-EXT-Studie angenommen, eher die europäische Patientenpopulation abzubilden (s. auch *European public assessment report* (EPAR) zu Nulojix; Seite 61).

Somit werden den Aussagen zum Zusatznutzen die Ergebnisse einer Einzelstudie zugrunde gelegt, weshalb bezüglich der Ergebnissicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) grundsätzlich die Ableitung von Hinweisen auf z.B. einen Zusatznutzen möglich ist.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Belatacept wie folgt bewertet:

- a) Patienten, die ein Transplantat eines Spenders nach Standardkriterien (SCD) erhielten.

Für Patienten, die ein Transplantat eines Spenders nach Standardkriterien (SCD) erhielten, liegt ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

## Begründung:

Auf der Ebene der Endpunkte ergibt sich ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Kategorie „Morbidity“ für den Endpunkt „Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5“ sowie in der Kategorie „Nebenwirkungen“ für die Endpunkte „Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse“ und „Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse“.

Die Auswertung der Ergebnisse der BENEFIT-Studie zur Nierenfunktion (cGFR) zeigt, unter Verwendung der *Chronic Kidney Disease (CKD)*-Stadieneinteilung, nach einer Behandlungsdauer von 36 Monaten einen geringeren Anteil von Patienten mit einer Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4 oder 5 unter der Behandlung mit Belatacept, als unter Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene wird mit „gering“ quantifiziert, da eine moderate Verbesserung erreicht wird.

Nach einer Behandlungsdauer von 36 Monaten traten im Belatacept-Arm der Studie weniger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Vergleich zum Studienarm mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf. Zudem kam es seltener zu einem Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse. Das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene wird für beide Endpunkte jeweils mit „gering“ quantifiziert, da eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen erreicht wird. Bei einer relevanten Vermeidung schwerwiegender unerwünschter Nebenwirkungen kommt grundsätzlich auch ein höheres Ausmaß des Zusatznutzens in Betracht. In diesem Fall wird jedoch die Effektstärke als nicht hinreichend hoch erachtet, als dass von einer relevanten Vermeidung ausgegangen werden kann.

Hinsichtlich der weiteren Endpunkte, die dieser Nutzenbewertung aus den Kategorien Mortalität, Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zugrunde liegen, ergeben sich keine weiteren Unterschiede im Nutzen zwischen Belatacept und der zweckmäßigen Vergleichstherapie. In Bezug auf die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegt zwar ein statistisch signifikanter Unterschied für den Summenscore psychische Gesundheit zugunsten von Belatacept vor, aufgrund der Größe des Effekts kann jedoch nicht von einem klinisch relevanten Unterschied ausgegangen werden. Das 95%-Konfidenzintervall für diesen Score liegt nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 (Hedges'g), so dass ein Zusatznutzen von Belatacept für diesen Endpunkt nicht belegt ist.

In der Gesamtschau aller Endpunkte wird vom G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens vor dem Hintergrund des Schweregrades der Erkrankung zusammenfassend mit „gering“ quantifiziert. Ausschlaggebend für diese Bewertung sind die Ergebnisse auf Endpunktebene zur „Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5“, „Gesamtrate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse“ und „Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse“, die eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie moderate Verbesserung des patientenrelevanten Nutzens nach § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV aufzeigen. Eine Abwägungsentscheidung war nicht erforderlich.

### b) Patienten, die ein Transplantat eines Spenders mit erweiterten Kriterien (ECD) erhielten.

Für Patienten, die ein Transplantat eines Spenders mit erweiterten Kriterien (ECD) erhielten, liegt ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

### Begründung:

Auf Endpunktebene ergibt sich ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Kategorie „Morbidity“ für den Endpunkt „Niereninsuffizienz mit CKD-Stadium 4/5“.

In der BENEFIT-EXT Studie war der Anteil an Patienten mit einer Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4 oder 5 nach einer Behandlungsdauer von 36 Monaten unter Belatacept geringer als unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene wird mit „gering“ quantifiziert, da eine moderate Verbesserung erreicht wird.

Hinsichtlich der weiteren Endpunkte, die dieser Nutzenbewertung aus den Kategorien Mortalität, Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zugrunde liegen, ergeben sich keine weiteren Unterschiede im Nutzen zwischen Belatacept und der zweckmäßigen Vergleichstherapie. In Bezug auf die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegt zwar ein statistisch signifikanter Unterschied für den Summenscore körperliche Gesundheit zugunsten von Belatacept vor, aufgrund der Größe des Effekts kann jedoch nicht von einem klinisch relevanten Unterschied ausgegangen werden. Das 95%-Konfidenzintervall für diesen Score liegt nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 (Hedges'g), so dass ein Zusatznutzen von Belatacept für diesen Endpunkt nicht belegt ist.

In der Gesamtschau aller Endpunkte wird vom G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens vor dem Hintergrund des Schweregrades der Erkrankung zusammenfassend mit „gering“ quantifiziert. Ausschlaggebend für diese Bewertung ist das Ergebnis auf Endpunktebene zur „Niereninsuffizienz mit CKD-Stadium 4/5“, welches eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie moderate Verbesserung des patientenrelevanten Nutzens nach § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV aufzeigt. Eine Abwägungsentscheidung war nicht erforderlich.

### Befristung:

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Belatacept findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs.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 Abs.1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt. Der Beschluss über die Nutzenbewertung ist eine Feststellung über die Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels im Sinne des § 12 SGB V. Maßstab für die Beurteilung der Zweckmäßigkeit einer medizinischen Intervention ist der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V. Unter Berücksichtigung der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum Versorgungsstandard des § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V setzt das im Regelfall voraus, dass über das Bestehen und das Ausmaß eines Zusatznutzens zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen gemacht werden können (vgl. BSG, Urteil vom 19.02.2002 – B 1 KR 16/00 R). Der Zusatznutzen muss sich aus wissenschaftlich einwandfrei geführten Statistiken über die Zahl der behandelten Fälle ablesen lassen. Die Behandlung muss in einer für die sichere Beurteilung ausreichenden Zahl von Behandlungsfällen erfolgreich gewesen sein. Unter Anlegung dieses Maßstabes erweist sich das vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Erkenntnismaterial als nicht hinreichend, um mit der erforderlichen Sicherheit feststellen zu können, dass Belatacept einen wissenschaftlich belegten Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hat, da die Studienpopulationen der beiden zugrunde liegenden Studien - BENEFIT- und BENEFIT-EXT-Studie -, als nur bedingt repräsentativ für die deutsche

Patientenpopulation eingeschätzt werden. Dabei findet insbesondere das ungewöhnlich junge Alter der Transplantatempfänger in der BENEFIT-Studie Berücksichtigung. Es wird daher von einer limitierten Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Versorgungsrealität in Deutschland ausgegangen.

Dieser Befund rechtfertigt es, den Beschluss zeitlich zu befristen bis wissenschaftliche Erkenntnisse vorliegen, die eine Bewertung ermöglichen, ob der Zusatznutzenden allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Hierfür wird eine Frist von 3 Jahren als ausreichend angesehen.

Gemäß § 3 Nr.7 AM-NutzenV i.V.m. 5.Kapitel § 1 Abs.2 Nr.6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Belatacept erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Belatacept im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs.3 Nr.5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr.5 VerfO). Andernfalls gilt der Zusatznutzen als nicht belegt.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Belatacept aus anderen Gründen (vgl. 5.Kapitel § 1 Abs.2 Nr. 2, 3, 4 und 5 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

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

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

Der G-BA legt die vom IQWiG in der Dossierbewertung angegebenen Patientenzahlen dem Beschluss zugrunde.

### 2.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die offene Formulierung zum Anwendungsgebiet von Belatacept erlaubt ggf. auch eine Behandlung mit Belatacept nach Therapieumstellung von einer anderen immunsuppressiven Therapie. Das in der Fachinformation angegebene Therapieschema beschreibt jedoch lediglich die Initiierung der Belatacepttherapie mit bzw. nach der Transplantation. Zur Klärung des Zulassungsstatus hat das IQWiG das BfArM kontaktiert, welches bestätigte, dass die Zulassungsunterlagen eine Therapieumstellung nicht begründen.

Daher wird im Beschluss des G-BA der Passus aufgenommen, dass die Anwendung von Belatacept beschränkt ist auf die Initialtherapie bei Patienten mit De-novo-Nierentransplantation und nicht auf Patienten nach Therapieumstellung von einem anderen Immunsuppressivum auf Belatacept.

Darüber hinaus sind die Vorgaben der Fachinformation zu berücksichtigen.

### 2.5 Therapiekosten

Auf eine gesonderte Darstellung der Dosierung in der Einleitungsphase wurde verzichtet und zur Ermittlung der Jahrestherapiekosten die Dosierung in der Erhaltungsphase zugrunde gelegt.



Bei körpergewichtsadaptierter Dosierung wurde für die Berechnung ein Körpergewicht von 75,6 kg (Mikrozensus 2009) verwendet.

Bei der Kostenermittlung für die Wirkstoffe Ciclosporin A und Prednisolon wurde der Festbetrag zugrunde gelegt.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

### **3. Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer Bristol-Myers Squibb hat mit Schreiben vom 7. März 2011, eingegangen am 9. März 2011, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. April 2011 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 14. April 2011 statt.

Der Wirkstoff Belatacept wurde am 15. Juli 2011 erstmalig in Verkehr gebracht. Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. Juli 2011 ein Dossier eingereicht. Dieses wurde nach der Übergangsregelung gemäß § 10 Absatz 1 AM-NutzenV auf Inhalt und Vollständigkeit geprüft. Für diese Prüfung hat der G-BA mit Schreiben vom 14. Juli 2011 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 20. Januar 2011 das IQWiG mit einer Mitberatung beauftragt. Die Beratung zu Inhalt und Vollständigkeit fand am 6. Oktober 2011 statt. Das abschließende Dossier wurde am 16. Januar 2012 vom pharmazeutischen Unternehmer fristgerecht eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 16. Januar 2012 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 Dokuments zum Wirkstoff Belatacept beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. April 2012 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. April 2012 auf der Internetseite des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. Mai 2012.

Die mündliche Anhörung fand am 29. Mai 2012 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 26. Juni 2012 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. Juli 2012 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	4. April 2011	Beratung über die Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	12. April 2011	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	22. Mai 2012	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	29. Mai 2012	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	5. Juni 2012 19. Juni 2012	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. Juni 2012	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	5. Juli 2012	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 5. Juli 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken