



# 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 7. Januar 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 7. Januar 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 7. Januar 2016 (BAnz AT 29.01.2016 B3), wie folgt zu ändern:

### **I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:**

1. Die Angaben zu Belatacept in der Fassung des Beschlusses vom 5. Juli 2012 (BAnz AT 27.08.2012 B1) werden aufgehoben.
2. Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Belatacept wie folgt ergänzt:

Nutzenbewertungsverfahren umfasst mehrere Beschlüsse  
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.

## Belatacept

Beschluss vom: 7. Januar 2016  
 In Kraft getreten am: 7. Januar 2016  
 BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### Zugelassenes Anwendungsgebiet:

NULOJIX ist in Kombination mit Corticosteroiden und einer Mycophenolsäure (MPA) indiziert für die Prophylaxe einer Transplantatabstoßung bei Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben. Für die Induktionstherapie wird empfohlen, diesem Belatacept basierten Regime einen Interleukin-(IL)-2 Rezeptorantagonisten hinzuzufügen.

### 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Ciclosporin in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolatmofetil oder Tacrolimus in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolatmofetil.

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Ciclosporin in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolatmofetil:**

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

### Studienergebnisse<sup>1,2</sup>:

Endpunkt	Belatacept <sup>a</sup>		Ciclosporin A <sup>a</sup>		Belatacept <sup>a</sup> vs. Ciclosporin A <sup>a</sup>
	N	Ereignisrate % [95 %-KI] <sup>c</sup>	N	Ereignisrate % [95 %-KI] <sup>c</sup>	Effektschätzer (HR <sup>b</sup> ) [95 %-KI]; p-Wert
<b><u>Mortalität</u></b>					
Gesamtmortalität					
Studie BENEFIT	226	8,2 [5,0; 13,1]	221	14,4 [9,8; 20,9]	0,55 [0,3; 1,04] <sup>d</sup> ; 0,062 <sup>d</sup>
BENEFIT-EXT	175	26,7 [20,0; 35,2]	184	22,4 [15,7; 31,4]	1,10 [0,68; 1,80] <sup>d</sup> ; 0,692 <sup>d</sup>

<sup>1</sup> Studie BENEFIT (IM103008), Daten zu Monat 84 nach Transplantation; eingeschlossen wurden erwachsene Empfänger von Nierentransplantaten nach Standardkriterien (SCD) klassifizierten Spendern

<sup>2</sup> Studie BENEFIT-EXT (IM103027), Daten zu Monat 84 nach Transplantation; eingeschlossen wurden erwachsene Empfänger von Nierentransplantaten nach erweiterten Kriterien (ECD) klassifizierten Spendern

Endpunkt	Belatacept <sup>a</sup>		Ciclosporin A <sup>a</sup>		Belatacept <sup>a</sup> vs. Ciclosporin A <sup>a</sup>
	N	Ereignisrate % [95 %-KI] <sup>c</sup>	N	Ereignisrate % [95 %-KI] <sup>c</sup>	Effektschätzer (HR <sup>b</sup> ) [95 %-KI]; p-Wert
Gesamt	Heterogenität: $I^2 = 66,2\%$ ; $\tau^2 = 0,159$ ; $p = 0,085$				
<b><u>Morbidität</u></b>					
Transplantatverlust					
BENEFIT	226	5,4 [3,0; 9,6]	221	10,2 [6,4; 15,9]	0,55 [0,26; 1,16] <sup>d</sup> ; 0,109 <sup>d</sup>
BENEFIT-EXT	175	13,6 [9,3; 19,9]	184	19,7 [13,9; 27,6]	0,75 [0,44; 1,30] <sup>d</sup> ; 0,306 <sup>d</sup>
Gesamt	0,67 [0,43; 1,04] <sup>d</sup> ; 0,076 <sup>d</sup>				
Tod oder Transplantatverlust					
BENEFIT	226	12,8 [8,8; 18,3]	221	21,7 [16,3; 28,7]	0,57 [0,35; 0,93] <sup>d</sup> ; 0,023 <sup>d</sup>
BENEFIT-EXT	175	34,7 [27,6; 42,9]	184	35,5 [27,9; 44,4]	0,92 [0,63; 1,35] <sup>d</sup> ; 0,670 <sup>d</sup>
Gesamt	Heterogenität: $I^2 = 56,4\%$ ; $\tau^2 = 0,065$ ; $p = 0,13$				
Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität <sup>e</sup>					
BENEFIT	226	6,3 [3,7; 10,7]	221	8,9 [5,4; 14,5]	0,74 [0,35; 1,54] <sup>d</sup> ; 0,415 <sup>d</sup>
BENEFIT-EXT	175	14,6 [9,3; 22,5]	184	12,0 [7,3; 19,6]	0,98 [0,50; 1,93] <sup>d</sup> ; 0,961 <sup>d</sup>
Gesamt	0,86 [0,52; 1,41] <sup>d</sup> ; 0,555 <sup>d</sup>				
Kardiorenale Morbidität und Mortalität <sup>f</sup>					
BENEFIT	226	15,4 [11,1; 21,2]	221	22,1 [16,6; 29,1]	0,70 [0,44; 1,11] <sup>d</sup> ; 0,127 <sup>d</sup>
BENEFIT-EXT	175	36,5 [29,3; 44,8]	184	37,4 [29,6; 46,4]	0,93 [0,64; 1,35] <sup>d</sup> ; 0,718 <sup>d</sup>
Gesamt	0,83 [0,62; 1,11] <sup>d</sup> ; 0,215 <sup>d</sup>				
Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5					
BENEFIT	226	25,3 [19,9; 31,9]	221	50,7 [43,6; 58,2]	0,44 [0,32; 0,62] <sup>d</sup> ; <0,001 <sup>d</sup>
BENEFIT-EXT	175	58,8 [51,3; 66,4]	184	75,3 [68,4; 81,7]	0,60 [0,46; 0,78] <sup>d</sup> ; <0,001 <sup>d</sup>

Endpunkt	Belatacept <sup>a</sup>		Ciclosporin A <sup>a</sup>		Belatacept <sup>a</sup> vs. Ciclosporin A <sup>a</sup>
	N	Ereignisrate % [95 %-KI] <sup>c</sup>	N	Ereignisrate % [95 %-KI] <sup>c</sup>	Effektschätzer (HR <sup>b</sup> ) [95 %-KI]; p-Wert
Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5					
Gesamt	RR 0,58 [0,43; 0,78]; <0,001 <sup>c,g</sup> ; Heterogenität: I <sup>2</sup> = 51,5%; tau <sup>2</sup> = 0,025; p = 0,151				
Nierenfunktion (cGFR) <sup>h</sup>					
	Belatacept <sup>a</sup>		Ciclosporin A <sup>a</sup>		Belatacept <sup>a</sup> vs. Ciclosporin A <sup>a</sup>
	N	Post-Baseline MW (SD)	N	Post-Baseline MW (SD)	Mittelwertdifferenz Hedges' g [95 %-KI]
BENEFIT	226	72,3 (27,6)	221	43,1 (24,59)	29,2 [21,9; 36,4]; 1,10 [0,81; 1,40]
BENEFIT-EXT	175	46,3 (29,65)	184	35,0 (24,03)	11,3 [2,6; 20,0]; 0,41 [0,09; 0,72]
<b><u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u></b>					
Summenscore körperliche Gesundheit (SF-36)					
BENEFIT	Es liegen keine verwertbaren Daten zur Lebensqualität zu Monat 84 vor.				
BENEFIT-EXT					
Summenscore psychische Gesundheit (SF-36)					
BENEFIT	Es liegen keine verwertbaren Daten zur Lebensqualität zu Monat 84 vor.				
BENEFIT-EXT					
<b><u>Nebenwirkungen</u></b>					
Gesamtraten UE					
BENEFIT	k.A.				
BENEFIT-EXT					

Endpunkt	Belatacept <sup>a</sup>		Ciclosporin A <sup>a</sup>		Belatacept <sup>a</sup> vs. Ciclosporin A <sup>a</sup>
	N	Ereignisrate % [95 %-KI] <sup>c</sup>	N	Ereignisrate % [95 %-KI] <sup>c</sup>	Effektschätzer (HR <sup>b</sup> ) [95 %-KI]; p-Wert
Gesamtrate SUE <sup>i</sup>					
BENEFIT	226	71,1 [64,8; 77,2]	221	80,1 [73,9; 85,6]	0,74 [0,60; 0,93]; 0,008
BENEFIT-EXT	175	92,7 [87,5; 96,3]	184	87,9 [82,0; 92,7]	1,02 [0,82; 1,27]; 0,870
Gesamt	Heterogenität: Q = 3,93; df = 1; p = 0,048; I <sup>2</sup> = 74,5%				
Abbruch wegen UE <sup>j</sup>					
BENEFIT	226	k.A.	221	k.A.	k.A.
BENEFIT-EXT	175	k.A.	184	k.A.	k.A.
Gesamt	k.A.				
Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung <sup>k</sup>					
BENEFIT	226	2 (0,9)	221	1 (0,5)	RR <sup>c</sup> 1,96 [0,18; 21,41] k.A.
BENEFIT-EXT	175	5 (2,9) <sup>i</sup>	184	1 (0,5)	RR <sup>c</sup> 5,26 [0,62; 44,55] k.A.
Gesamt	RR <sup>c,d</sup> 3,39 [0,69; 16,69] <sup>d</sup> ; 0,133 <sup>d</sup>				
Post-Transplant Diabetes Mellitus <sup>i</sup>					
BENEFIT	226	8,3 [5,3; 12,9]	221	9,3 [6,1; 14,0]	0,85 [0,45; 1,60]; 0,604
BENEFIT-EXT	175	11,3 [7,2; 17,5]	184	11,0 [6,6; 18,0]	1,12 [0,57; 2,20]; 0,743
Gesamt	0,96 [0,61; 1,53]; 0,879 <sup>l</sup>				
Malignitäten <sup>i</sup>					
BENEFIT	226	10,3 [6,6; 16,0]	221	15,9 [10,8; 22,9]	0,58 [0,32; 1,07]; 0,079
BENEFIT-EXT	175	20,6 [14,3; 29,1]	184	23,0 [15,6; 33,2]	0,87 [0,51; 1,50]; 0,620
Gesamt	0,73 [0,49; 1,09]; 0,126 <sup>l</sup>				

Endpunkt	Belatacept <sup>a</sup>		Ciclosporin A <sup>a</sup>		Belatacept <sup>a</sup> vs. Ciclosporin A <sup>a</sup>
	N	Ereignisrate % [95 %-KI] <sup>c</sup>	N	Ereignisrate % [95 %-KI] <sup>c</sup>	Effektschätzer (HR <sup>b</sup> ) [95 %-KI]; p-Wert
Infektionen <sup>i</sup>					
BENEFIT	226	93,5 [89,1; 96,6]	221	90,8 [84,2; 95,4]	1,00 [0,82; 1,22]; 0,990
BENEFIT-EXT	175	91,8 [85,1; 96,3]	184	100 [n.b; n.b.]	0,89 [0,71; 1,11]; 0,293
Gesamt	0,95 [0,82; 1,10]; 0,488 <sup>l</sup>				

a: in Kombination mit Mykophenolatmofetil und Corticosteroiden

b: sofern nicht anders angegeben

c: eigene Berechnung des IQWiG

d: Ergebnisse aus Metaanalyse

e: Zu den Einzelkomponenten kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt, ischämischer Schlaganfall und Revaskularisierung lagen zu Monat 84 keine Daten vor.

f: Zu den Einzelkomponenten nicht tödlich verlaufender Herzinfarkt und Schlaganfall lagen zu Monat 84 keine Daten vor.

g: altersstandardisierte Daten

h: Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, Modul 4

i: Überlebenszeitanalyse, Monat 84; Angaben aus dem Addendum des IQWiG (A15-51) zu Auftrag (A15-25)

j: Therapieabbruch wegen UE

k: da keine Auswertungen für Patienten mit positivem EBV-Serostatus vorliegen, erfolgt die Berechnung über alle Patienten. Mind. 2 Patienten wurden nicht zulassungskonform behandelt, da deren EBV-Serostatus negativ war. Der Effekt fällt bei Berücksichtigung von nur zulassungskonform behandelten Patienten kleiner aus.

l: eigene Berechnung des IQWiG aus Metaanalyse

*Verwendete Abkürzungen:* cGFR = errechnete glomeruläre Filtrationsrate; CKD = Chronic Kidney Disease; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, UE = Unerwünschtes Ereignis; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

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

ca. 2 950 - 3 380 Patienten

## 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 NULOJIX™ (Wirkstoff: Belatacept) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. November 2015):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002098/WC500108355.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002098/WC500108355.pdf)

Die Anwendung von Belatacept ist beschränkt auf Nierentransplantatempfänger mit De-novo-Behandlung, von der Anwendung nicht umfasst ist eine Therapieumstellung von einem anderen Immunsuppressivum bei nierentransplantierten Patienten.

#### 4. Therapiekosten

**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:** entfällt

#### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Belatacept in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolatmofetil)	
Belatacept	13 602,49 €
Mycophenolatmofetil	2 620,99 €
Prednisolon	47,45 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Ciclosporin A oder Tacrolimus in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolatmofetil)	
Ciclosporin A oder Tacrolimus	2 014,33 - 6 020,82 € oder 17 937,41 - 27 983,05 €
Mycophenolatmofetil	2 620,99 €
Prednisolon	47,45 €

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 7. Januar 2016 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 7. Januar 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken