

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 - Belimumab

Vom 2. August 2012

Inhalt

1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Verfahrensablauf	10

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

Zum Wirkstoff Belimumab wurde nach der Übergangsregelung gemäß § 10 Abs. 1 und 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) am 27. 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 2. Mai 2012 auf den Internetseiten des G-BA (<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 Belimumab 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 der Verfahrensordnung des G-BA (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 Belimumab nicht abgestellt.

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

2.1. Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet für Belimumab (Benlysta®) laut Fachinformation

Benlysta® ist indiziert als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit aktivem, Autoantikörper-positiven systemischen Lupus erythematodes (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z.B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung des G-BA:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

optimierte Standardtherapie

(Chloroquin/Hydroxychloroquin, nichtsteroidale Antirheumatika (NSAIDs), Glukokortikoide, Azathioprin, ggf. Cyclophosphamid) unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen und des jeweiligen Zulassungsstatus der Wirkstoffe)

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

1. Für das Anwendungsgebiet „erwachsene Patienten mit systemischen Lupus erythematodes (SLE)“, welches das Anwendungsgebiet „erwachsene Patienten mit aktivem, Autoantikörper-positiven systemischen Lupus erythematodes (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z.B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen“ umfasst, sind folgende Wirkstoffe zugelassen: Chloroquin/Hydroxychloroquin, Glukokortikoide, Azathioprin.

Zur Symptomatischen Behandlung von Schmerz und Entzündung, die im Rahmen des SLE auftreten, sind NSAIDs angezeigt.

Darüber hinaus ist für das Anwendungsgebiet „schwere progrediente Formen der Lupus Nephritis“ der Wirkstoff Cyclophosphamid zugelassen.

2. Bezogen auf das Anwendungsgebiet kommen nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.
3. Für keines der unter 1. aufgelisteten Wirkstoffe liegen, bezogen auf das maßgebliche Anwendungsgebiet, Bewertungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zum patientenrelevanten Nutzen vor.
4. Hinsichtlich der Evidenzlage wird eine *optimierte Standardtherapie* als derzeitiger Therapiestandard, bezogen auf das Anwendungsgebiet, festgestellt. Unter *optimierter Standardtherapie* ist der Anwendung der in Deutschland zur Behandlung des SLE zugelassenen Wirkstoffe unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen und des jeweiligen Zulassungsstatus zu verstehen, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte Therapie verfolgt.
5. Das Kriterium der wirtschaftlicheren Therapie kommt nicht zum Tragen.

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

2.2 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Das IQWiG ist in seiner Nutzenbewertung (vgl. IQWiG Nutzenbewertung A12-05 vom 26. April 2012) des Wirkstoffes Belimumab zu dem Ergebnis gekommen, dass kein Beleg für einen Zusatznutzen vorliegt, da sich nach Auffassung des IQWiG der pharmazeutische Unternehmer im Dossier nicht auf die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie beziehe.

Das IQWiG ist der Auffassung, dass die in den Zulassungsstudien BLISS-52 und BLISS-76 in der Kontrollgruppe verwendete Standardtherapie entgegen der Festlegung für die zweckmäßige Vergleichstherapie durch den G-BA nicht optimiert eingesetzt wurde, da die Anpassung der Gabe von Glukokortikoiden, Immunmodulatoren, Antimalariamitteln und NSAIDs im Therapieverlauf beschränkt wurde. Des Weiteren sieht das IQWiG die vom pharmazeutischen Unternehmer explizit ausgeschlossene Studie LBSL02 für die Bewertung des Zusatznutzens als relevante Studie an, da die Anwendung der Standardtherapie im Studienverlauf nach tatsächlichem Bedarf angepasst werden durfte.

Somit wurde aus Sicht des IQWiG keine für die Nutzenbewertung relevante Studie vorgelegt. Infolge dessen erkennt das IQWiG auch keinen Beleg für einen Zusatznutzen.

Abweichend hiervon ist der G-BA der Auffassung, dass die durch das Studiendesign beschriebene Restriktion der Anpassung der Standardtherapie, insbesondere der Cortisontherapie, nicht den Mangel einer erfolgten Optimierung auf patientenindividueller Ebene bedeutet.

Der G-BA sieht die optimierte Standardtherapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie als die Anwendung der in Deutschland zur Behandlung des SLE zugelassenen Wirkstoffe unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen und des jeweiligen Zulassungsstatus an, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte Therapie verfolgt. Die in den Zulassungsstudien BLISS-52 und BLISS-76 in der Kontrollgruppe verwendete Standardtherapie bildet diese Vorgabe nach Auffassung des G-BA hinreichend ab.

In der Initialphase der Zulassungsstudien liegt nach Auffassung des G-BA die Möglichkeit zur Optimierung bezüglich des Einsatzes der Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen Chloroquin/Hydroxychloroquin, NSAIDs; Glukokortikoide, Azathioprin vor. Die Restriktion der Anpassung der Standardtherapie durch das Studiendesign in der zweiten Hälfte der Behandlungsdauer der Studien steht einer optimierten Standardtherapie nicht entgegen. In der Erhaltungsphase der Therapie des SLE wird der maximale Einsatz der für die Begleitmedikation zur Verfügung stehenden Wirkstoffe, insbesondere auch bezüglich der Dosierungen, z.B. für Glukokortikoide, nicht im Sinne einer optimierten Standardtherapie gesehen.

Der G-BA stellt keine Abweichung von wesentlichen Anforderungen, die sich aus den Vorgaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben und für eine sachgerechte Bewertung des Zusatznutzens erforderlich sind, fest. Der G-BA bewertet aufgrund dieser Einschätzung die im Dossier eingereichten Studien BLISS-52 und BLISS-76 als relevant für die Bewertung des Zusatznutzens.

Der G-BA folgt dem IQWiG in der Auffassung, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer explizit ausgeschlossene Phase II Studie LBSL02 für die Bewertung des Zusatznutzens relevant ist und berücksichtigt die Studie als unterstützende Evidenz zu den beiden Zulassungsstudien BLISS-52 und BLISS-76 in der Bewertung des Zusatznutzens.

Der Nachweis eines Zusatznutzens ist in der Patientenpopulation „erwachsene Patienten mit aktivem, Autoantikörper-positiven systemischen Lupus erythematodes (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z.B. positiver Test auf Anti-dsDNA-

Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen und bei deren Standardtherapie es sich um in Deutschland für die Indikation zugelassene Wirkstoffe handelt“, zu führen.

Der G-BA hat eine Auswertung der mit dem Dossier vorgelegten Studien BLISS-52 und BLISS-76 und den im Stellungnahmeverfahren vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereichten Unterlagen zur Phase-II-Studie LBSL02 durchgeführt. Auf der Grundlage der dabei festgestellten Ergebnisse sowie unter Berücksichtigung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen bewertet der G-BA den Zusatznutzen des Wirkstoffs Belimumab wie folgt:

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen des Wirkstoffs Belimumab wie folgt bewertet:

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Begründung

Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie „Hinweis“ eingeordnet. Es liegen zwei RCTs (BLISS-52 und BLISS-76) vor. Die Betrachtung der Studienergebnisse erfolgt in einer metaanalytischen Zusammenfassung.

Die Unsicherheit in den Ergebnissen wird insbesondere bezüglich der Betrachtung der Nachhaltigkeit des primären Endpunktes SLE-Responder-Index (SRI) (in Woche 52) gesehen. In der Studie BLISS-76 war der „SRI in Woche 76“ als sekundärer Endpunkt prädefiniert. Für den Endpunkt „SRI in Woche 76“ liegt kein signifikantes Ergebnis vor. Die Nachhaltigkeit des Effektes bezüglich des SRI ist daher nicht abschließend bewertbar.

Zudem bestehen in den Studien BLISS-52 und BLISS-76 hinsichtlich der Effektstärken der einzelnen Endpunkte deutliche Unterschiede. In der Studie BLISS-76 liegen insgesamt im Vergleich zu BLISS-52 geringere Effektstärken vor. Die Gründe für diese Unterschiede sind aus Sicht des G-BA nicht hinreichend erklärt. Analysen wie Interaktionstests zu möglichen Ursachen der heterogenen Ergebnisse (z.B. unterschiedliche Krankheits schwere) liegen für die Patientenpopulation „erwachsene Patienten mit aktivem, Autoantikörper-positiven SLE, die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z.B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen und bei deren Standardtherapie es sich um in Deutschland für die Indikation zugelassene Wirkstoffe handelt“ nicht vor.

Der G-BA kommt daher trotz des Vorliegens von zwei Studien zur Einschätzung, dass die Ergebnissicherheit der vorliegenden Studien nicht ausreicht, um die Stufe „Beleg“ zu erreichen.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Belimumab auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Absatz 7 i.V.m. § 2 Absatz 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, da eine Abschwächung schwerwiegender Symptome respektive eine Linderung der Erkrankung vorliegt.

In den Zulassungsstudien BLISS-52 und BLISS-76 sowie in der Phase II Studie LBSL02 wurde als primärer Endpunkt der SLE-Responder-Index (SRI) gewählt. Hierbei handelt es sich um einen Kombinationsendpunkt aus den drei Messinstrumenten SELENA-SLEDAI-Score, BILAG-Index und PGA. Eine Response auf den primären Endpunkt lag vor, wenn folgende Kriterien erfüllt wurden:

- SELENA-SLEDAI-Score (Bestimmung der Krankheitsaktivität): Abfall im SELENA-SLEDAI-Score um mindestens 4 Punkte
- BILAG-Index: keine neue BILAG-A-Organbeteiligung und nicht mehr als ein BILAG-B-Score
- PGA (Physician-Global-Assessment): weniger als 0,3 Punkte Zunahme im PGA versus Baseline

Der G-BA bewertet diesen Kombinationsendpunkt als patientenrelevant.

Die Größe des Effektes für Belimumab (10mg/kg KG) in der Meta-Analyse der Studien BLISS-52 und BLISS-76 beträgt (OR=2,365 KI [1,559-3,589] ARR= 17,2%). Die beiden Studien erreichten auch einzeln eine Signifikanz für Belimumab im primären Endpunkt. Die Daten in BLISS-76 (OR=2,07 [KI 1,05-4,09]; ARR=13,3 %) zeigten jedoch einen geringeren Effekt als in BLISS-52 (OR=2,56 [KI 1,52-4,09]; ARR=19,5 %). Die Ergebnisse in der LBSL02 Studie für die Patientengruppe „erwachsene Patienten mit aktivem, Autoantikörper-positiven systemischen Lupus erythematoses (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z.B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen“, waren bezüglich des primären Endpunktes nicht signifikant.

Die Effekte der Einzelkomponenten (SELENA-SLEDAI-Score, BILAG-Index; PGA) des SRI wurden als sekundäre Endpunkte in den Studien erfasst und werden als zusätzliche Information zum primären Endpunkt angesehen. Die metaanalytische Auswertung zeigt jeweils signifikante Unterschiede in den Einzelkomponenten. Es ist anzumerken, dass für die Endpunkte BILAG-Index und PGA in der Studie BLISS-76 keine Signifikanz für die vom G-BA betrachtete Patientengruppe vorliegt.

Die Vermeidung von Schüben in der Behandlung des SLE bewertet der G-BA als patientenrelevant. Wie vom pharmazeutischen Unternehmer im Modul 3 selbst konstatiert, gibt es bisher jedoch keine allgemein akzeptierte Definition. Der pharmazeutische Unternehmer wählt zur Darstellung der Schübe den SFI (SELENA-SLEDAI Flare Index) und BILAG.

Bei dem Endpunkt „Schübe (SLE Flare Index,SFI)“ ist die Operationalisierung des Endpunktes und die Kategorisierung der Schweregrade nicht ausreichend vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier dargelegt. Zur Sicherstellung der Patientenrelevanz wird vom G-BA deshalb nur die Vermeidung schwerer Schübe nach dem SFI berücksichtigt. Für die Endpunkte „Zeit bis zum ersten schweren Schub“ und „Anzahl schwere Schübe pro Patientenjahr“ liegt für Belimumab ein positiver signifikanter Effekt vor.

Des Weiteren wurden Schübe mit dem BILAG-Instrument erfasst. Für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten Schub (1A/2B)“ besteht für Belimumab kein signifikanter Unterschied. Für den Endpunkt „Anzahl Schübe pro Patientenjahr“ liegt für Belimumab ein positiver signifikanter Effekt vor.

Krankheitsbedingte Fatigue wird als relevantes Symptom des SLE gesehen. Es wurde in den Studien mittels des FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy)-Fatigue Fragebogens erfasst. Die Validierung des Erhebungsinstrumentes wurde vom pharmazeutischen Unternehmer nicht im Dossier dargestellt. Dem pharmazeutischen Unternehmer obliegt die Darlegungs- und Beweislast für den Nachweis eines Zusatznutzens. Der G-BA stellt fest, dass für das Symptom Fatigue keine verwertbaren Daten vorliegen.

Die Reduktion der Dosierung der Glukokortikoide in der Therapie des SLE ist ein anerkanntes Therapieziel. Der Einsatz von Glukokortikoide, insbesondere in hohen Dosierungen über längere Zeiträume kann zu häufigem Auftreten von Nebenwirkungen führen. Nach Auffassung des G-BA wird Reduktion der Dosierung der Glukokortikoide als ein relevantes Surrogat für die Vermeidung Glukokortikoid-induzierter Nebenwirkungen angesehen.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier dargestellten Endpunkte „Reduktion um $\geq 25\%$ auf $\leq 7,5$ mg Prednisolon -Dosisäquivalent/Tag“, „Reduktion auf $\leq 7,5$ mg Prednisolon-Dosisäquivalent/Tag zu Woche 52“, „Erhöhung auf $> 7,5$ mg Prednisolon-Dosisäquivalent/Tag zu Woche 52“ zeigen in der metaanalytischen Zusammenfassung der BLISS-Studien keine signifikanten Unterschiede.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde vom pharmazeutischen Unternehmer mit den etablierten und validierten Instrumenten SF-36 Health Survey PCS (Körperliche Gesundheit) und MCS Sore (Psychische Gesundheit) und mit EQ-5D erfasst. Diese Endpunkte zeigten keine Signifikanz in den Ergebnissen.

In den Zulassungsstudien lagen zwischen der Kontrollgruppe und Belimumab hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen keine signifikanten Unterschiede vor. Im März 2012 wurde jedoch eine Warnung durch einen Rote-Hand-Brief herausgegeben, in dem informiert wurde, dass die Anwendung von Benlysta[®] zu schweren oder lebensbedrohlichen Überempfindlichkeits- und Infusionsreaktionen führen kann. Entsprechende Änderungen in der Fachinformation zu Belnysta[®] wurden vorgenommen.

In der Gesamtschau aller Endpunkte wird vom G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens als „beträchtlich“ quantifiziert. Ausschlaggebend hierfür sind die Ergebnisse zum primären Endpunkt SRI sowie die Vermeidung von Schüben. Dies stellt eine mehr als nur moderate Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar.

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.

Die Angabe zur Anzahl der Patienten basiert auf den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Belimumab.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer Taxe (Stand: 01. Juli 2012.)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine optimierte Standardtherapie festgelegt. Diese umfasst unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen und des jeweiligen Zulassungsstatus folgende Wirkstoffe:

Chloroquin/Hydroxychloroquin, NSAIDs, Glukokortikoide, Azathioprin, ggf. Cyclophosphamid

Belimumab ist gemäß Fachinformation nicht für Patienten mit schwerer aktiver Lupusnephritis zugelassen. Aus diesem Grund wird bei der Darstellung der Therapiekosten Cyclophosphamid, das nur über eine Zulassung bei Patienten mit schwerer progredienter Form einer Lupusnephritis verfügt, nicht weiter berücksichtigt, da es aufgrund der Zulassung von Belimumab nicht als regelhafter Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen wird.

Zur Ermittlung der Kosten für NSAIDs wurde exemplarisch auf den Wirkstoff Indometacin abgestellt. In den Fachinformationen zu verschiedenen Wirkstoffen aus dem Bereich der NSAIDs wie z.B. Diclofenac oder Ibuprofen sind Hinweise enthalten, dass diese Arzneimittel bei SLE-Patienten nur unter strenger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angewandt werden sollen. Bei Indometacin-haltigen Präparaten liegen diese Hinweise nicht vor.

Zur Ermittlung der Kosten für Glukokortikoide wurde exemplarisch auf den Wirkstoff Prednisolon als Festbetrags-geregeltes Arzneimittel abgestellt.

Behandlungsdauer:

Bei der Behandlungsdauer wird für das zu bewertende Arzneimittel gemäß Fachinformation zwischen dem ersten Jahr des Therapiebeginns und den Folgejahren einer Dauertherapie unterschieden.

Verbrauch:

Hinsichtlich des Verbrauches wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten, bzw. Kapseln oder Infusionen ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet.

Kosten:

Bei der Berechnung der Kosten für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden die jeweiligen Festbeträge zugrunde gelegt.

Der Wirkstoff Belimumab besitzt eine Zulassung als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit aktivem, Autoantikörper-positiven systemischen Lupus erythematoses (SLE), die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z.B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen. Die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie (optimierte Standardtherapie) sind als zusätzlich notwendige Arzneimittelkosten zu berücksichtigen. Bei der Berechnung der Kosten wurde auf die Packung abgestellt.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt.

Jahrestherapiekosten:

Der G-BA sieht die optimierte Standardtherapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie als die Anwendung der in Deutschland zur Behandlung des SLE zugelassenen Wirkstoffe unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen und des jeweiligen Zulassungsstatus an, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte Therapie verfolgt.

Bezüglich der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden die Kosten unter Berücksichtigung der zugelassenen Dosierungen für die Wirkstoffe Chloroquin/Hydroxychloroquin, NSAIDs, Glukokortikoide, Azathioprin abgebildet. Aufgrund der patientenindividuellen Variabilität der optimierten Standardtherapie besteht in der klinischen Anwendung eine Vielzahl an Kombinationsmöglichkeiten (mitunter) mehrerer Wirkstoffe sowie unterschiedlicher Dosierungen. Diese Patientenindividualität der Therapie wird in Form einer Spannenangabe für die Kosten dargestellt. Diese Spanne umfasst den Einsatz eines einzelnen Wirkstoffes in der minimalen Dosierung bis zum Einsatz einer Kombinationstherapie der vier Wirkstoffe Hydroxychloroquin, Indometacin, Prednisolon, Azathioprin in den maximalen Dosierungen.

3. Verfahrensablauf

Die Firma GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG hat mit Datum vom 25. Februar 2011, eingegangen am 28. Februar 2011, eine Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie eingereicht. Das Beratungsgespräch dazu fand am 18. April 2011 statt. Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat in seiner Sitzung am 12. April 2011 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Der Wirkstoff Belimumab wurde am 27. Juli 2011 erstmalig in Verkehr gebracht. Der pharmazeutische Unternehmer GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG hat am 26. 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 Beschluss vom 17. Februar 2011 das IQWiG mit einer Mitberatung beauftragt. Die Beratung zu Inhalt und Vollständigkeit des am 26. Juli 2011 eingereichten Dossiers fand am 19. Oktober 2011 statt.

Ein abschließendes Dossier wurde fristgerecht am 31. Januar 2012 beim G-BA eingereicht. Der G-BA hat mit Beschluss vom 1. August 2011 das IQWiG mit der Nutzenbewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 1 bis 3 AM-NutzenV und 5. Kap. § 18 VerfO beauftragt, soweit der G-BA nicht etwas anderes beschließt. Mit Schreiben vom 1. Februar 2012 wurde dem IQWiG das Dossier zu Belimumab zur Erstellung einer Nutzenbewertung übermittelt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. April 2012 übermittelt und am 2. Mai 2012 auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet mit Frist zur Abgabe von Stellungnahmen bis zum 23. Mai 2012.

Die mündliche Anhörung fand am 12. Juni 2012 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss „Arzneimittel“ eine Arbeitsgruppe 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 der AG § 35a am 19. Juni, 3. und 17. Juli 2012 und in der Sitzung des Unterausschusses am 24. Juli 2012 abschließend beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. August 2012 die Änderung der AM-RL beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	16. März 2011 4. April 2011	Beratung über die Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und die weiteren Fragen aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	12. April 2011	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. Juni 2012	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	12. Juni 2012	Durchführung der mündlichen Anhörung

AG § 35a	19. Juni 2012 3. Juli 2012 17. Juli 2012	Beratung über das Dossier, die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. Juli 2012	Beratung und Konsentierung der Beschluss- vorlage
Plenum	2. August 2012	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. August 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken