

# 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 7. Januar 2016

## Inhalt

1. Rechtsgrundlage .....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	2
3. Bürokratiekosten .....	16
4. Verfahrensablauf .....	16

## 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

Belatacept als Wirkstoff des Arzneimittels Nulojix<sup>TM</sup> wurde erstmals am 15. Juli 2011 in den Verkehr gebracht.

In seiner Sitzung am 5. Juli 2012 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Belatacept gemäß § 35a SGB V beschlossen. Die Geltungsdauer dieses Beschlusses wurde bis zum 5. Juli 2015 befristet.

Am 1. Juli 2015 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel, § 8 Nummer 5 Verfahrensordnung des G-BA, wonach die erforderlichen Nachweise spätestens am Tag des Fristablaufs vorzulegen sind, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Belatacept beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Oktober 2015 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

des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung, der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene(n) Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums (A15-25) 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 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Belatacept nicht abgestellt.

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

## 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

### Zugelassenes Anwendungsgebiet von Belatacept (Nulojix™) gemäß Fachinformation:

In Kombination mit Corticosteroiden und einer Mycophenolsäure (MPA) für die Prophylaxe einer Transplantatabstoßungsreaktion bei Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben. Für die Induktionstherapie wird empfohlen, einen Interleukin(IL)-2-Rezeptorantagonisten hinzuzufügen.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

### Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 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 nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien 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.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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.

#### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 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.
- zu 2. Kommt nicht in Betracht.
- zu 3. Es liegen keine Beschlüsse zum patientenrelevanten Nutzen vor.
- zu 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.

Wie in den Tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V zu Belatacept vom 5. Juli 2012 ausgeführt, wurde Ciclosporin als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, da es sich um die wirtschaftlichere Therapieoption handelt. Nachdem die Änderungen in § 6 AM-NutzenV durch Artikel 4 Nr. 2 des Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S. 3108 ff.), wird das sog. Wirtschaftlichkeitskriterium in Kapitel 5 § 6 Nr. 5 VerfO („Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.“) bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mehr angewendet. Da die Wirkstoffe Ciclosporin und Tacrolimus hinsichtlich der Evidenzlage als vergleichbar angesehen werden, sind nunmehr Ciclosporin in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolatmofetil oder Tacrolimus in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolatmofetil als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet anzusehen.

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

#### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Belatacept wie folgt bewertet:

Für die Prophylaxe einer Transplantatabstoßungsreaktion in Kombination mit Corticosteroiden und einer Mycophenolsäure bei Erwachsenen, die eine Nierentransplantation erhalten haben, liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolatmofetil vor.

## Begründung:

In seinem Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer zur Beantwortung der Fragestellung die Ergebnisse der beiden randomisierten kontrollierten Studie BENEFIT (IM103008) sowie BENEFIT-EXT (IM103027) vorgelegt. Bei diesen beiden Studien handelt es sich um randomisierte, multizentrische, aktiv kontrollierte Studien, deren Langzeit-Extensionsphase 36 Monate nach Nierentransplantation begann und in der die Patienten bis zu 84 Monate nach Transplantation behandelt werden konnten.

In der Studie BENEFIT wurden erwachsene Nierentransplantat-Empfänger ( $\geq 18$  Jahre) von nach Standardkriterien (Standard Criteria Donors, SCD) klassifizierten Spendern und in der Studie BENEFIT-EXT von verstorbenen, nach erweiterten Kriterien (Extended Criteria Donors, ECD) klassifizierten Spendern, untersucht. Die Behandlung mit Belatacept (in Kombination mit Kortikosteroiden und Mycophenolatmofetil (MMF)) bzw. im Vergleichsarm mit Ciclosporin (in Kombination mit Kortikosteroiden und Mycophenolatmofetil) erfolgte jeweils de-novo nach Transplantation, also ohne vorherige Umstellung von einem anderen Immunsuppressivum. Die Aufnahme in die Studie und Randomisierung (im Verhältnis 1:1:1 (Belatacept *less intensive*: Belatacept *more intensive*: Ciclosporin A, jeweils in Kombination mit Kortikosteroiden und Mycophenolatmofetil) der Patienten erfolgte vor der Nierentransplantation. Für die Bewertung relevant ist jeweils nur der zulassungskonforme Interventionsarm der Studie BENEFIT bzw. BENEFIT-EXT, in dem Belatacept in der geringeren Dosierung entsprechend der Fachinformation eingesetzt wurde (Monat 0-3: Belatacept 10 mg/kg i.v. an Tag 1,5 und in Woche 2,4,8 und 12, ab Monat 4 5 mg/kg i.v. alle 4 Wochen); der weitere Interventionsarm der beiden Studien mit der höheren Belatacept-Dosierung entspricht nicht der Zulassung und blieb daher für die vorliegende Bewertung unberücksichtigt. Die Verblindung der Studie erfolgte ausschließlich gegenüber der Belatacept-Dosierung, nicht jedoch für den für die Nutzenbewertung relevanten Therapievergleich.

Im Vergleich zum Dossier zur Nutzenbewertung von Belatacept vom 16. Januar 2012, dem die Ergebnisse zum Datenschnitt zu Monat 36 der Studien BENEFIT und BENEFIT-EXT zugrunde lagen, legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier vom 2. Juli 2015 Ergebnisse zu weiteren Datenschnitten (60 Monate und 84 Monate nach Transplantation) dieser beiden Studien vor. Da es sich bei der immunsuppressiven Therapie nach Nierentransplantation um eine Langzeittherapie handelt, werden der Bewertung zum Zusatznutzen die Ergebnisse zu Monat 84 zugrunde gelegt.

Des Weiteren wurden mit dem Dossier vom 2. Juli 2015 vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzliche Ausführungen und Auswertungen (Subgruppenanalysen u.a. nach Alter (10-Jahres-Zeiträume) sowie Sensitivitätsanalysen (Adjustierung der Ergebnisse gemäß der Altersverteilung der Patientenpopulation in Deutschland)) zum Datenschnitt zu Monat 36 vorgelegt, welche die Frage der Übertragbarkeit der Studienergebnisse der beiden Studien BENEFIT und BENEFIT-EXT auf die Versorgungsrealität in Deutschland klären sollten. So führte insbesondere das ungewöhnlich junge Alter der Transplantatempfänger in der BENEFIT-Studie dazu, dass von einer limitierten Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden konnte. Zudem wurde aufgrund des deutlich geringeren Alters der Patienten in der Studie BENEFIT gegenüber der Studie BENEFIT-EXT sowie weiterer Unterschiede hinsichtlich der Patientencharakteristika wie bspw. Spenderkriterien eine separate Betrachtung der Patientengruppen der beiden Studien im Zuge der Nutzenbewertung als sinnvoll erachtet. Diese Befunde rechtfertigten es, den Beschluss vom 5. Juli 2012 zeitlich zu befristen bis weitere wissenschaftliche

Erkenntnisse vorliegen, die eine Bewertung ermöglichen, ob der Zusatznutzen dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

Auf Basis der mit dem Dossier vom 2. Juli 2015 vorgelegten Angaben zum Vergleich der Patientencharakteristika der vorgelegten Studien mit der deutschen Patientenpopulation der Nierentransplantatempfänger sowie altersstandardisierten Sensitivitätsanalysen und Subgruppenanalysen nach Alter ist davon auszugehen, dass weder die Population der Studie BENFIT noch der Studie BENEFIT-EXT für sich allein gesehen die deutsche Versorgungsrealität abbildet und die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die deutschen Versorgungsrealität nicht wegen des jungen Alters der SCD-Transplantatempfänger in der Studie BENEFIT infrage gestellt wird.

Die Population der Studie BENEFIT setzt sich ausschließlich aus Patienten mit SCD-Transplantaten zusammen, während in der Studie BENEFIT-EXT ausschließlich Patienten mit ECD-Transplantaten untersucht wurden. Empfänger von SCD-Nieren sind im Mittel deutlich jünger als Empfänger von ECD-Nieren, was das im Vergleich zur deutschen Zielpopulation (Mittelwerte gemäß AQUA-Auswertung<sup>2</sup>: 52,8 Jahre (2012), 51,9 Jahre (2013)) ungewöhnlich junge Alter der Patienten der Studie BENEFIT (Mittelwert 43,0 Jahre) sowie das höhere Alter der Patientenpopulation der Studie BENEFIT-EXT (Mittelwert 55,9 Jahre) erklären kann.

In der deutschen Zielpopulation werden jedoch weder ausschließlich SCD- noch ausschließlich ECD-Nieren transplantiert (ECD-Anteil: 32% (2012), 28,4% (2013))<sup>3</sup> und die Klassifizierung der Transplantate im Zuständigkeitsbereich von Eurotransplant findet laut Angaben des pharmazeutischen Unternehmers keine Anwendung. Die gemeinsame Betrachtung der beiden Studienpopulationen ergibt einen Lebendspenderanteil von 31,4%. Dieser Anteil spiegelt unter Berücksichtigung der AQUA-Auswertung<sup>2</sup> den Anteil der Lebendspender in Deutschland im Jahr 2013 (33,7%) wider. Auf Basis der AQUA-Auswertung<sup>2</sup> leitet der pharmazeutische Unternehmer zudem ab, dass im Jahr 2013 die Altersverteilung der deutschen Patientenpopulation, deren Transplantat der SCD-Kategorie zuzuordnen ist, weitestgehend mit der Altersverteilung der Patientenpopulation der Studie BENEFIT sowie die Altersverteilung der aus beiden Studien zusammengefassten Patientenpopulation mit derjenigen der deutschen Patientenpopulation im Jahr 2013 übereinstimmen. Unklar bleibt, ob sich die Verteilung des Spenderkriteriums ECD in der aus beiden Studien zusammengesetzten Population maßgeblich von der deutschen Zielpopulation unterscheidet. Trotz dieser Limitation wird insgesamt jedoch von einer Ähnlichkeit der beiden Studienpopulationen und der deutschen Zielpopulation ausgegangen.

Die vorgelegten Subgruppenanalysen zum Alter zeigten, dass für keinen Endpunkt zu Monat 36 und zu keinem der drei untersuchten Endpunkte zu Monat 84 (kombinierter Endpunkt Tod oder Transplantatverlust, kombinierter Endpunkt kardioresnale Morbidität und Mortalität, Endpunkt Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5) eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vorlag. Die vorgelegten Sensitivitätsanalysen zu Monat 36 mit direkter Standardisierung der Studiendaten in Abhängigkeit vom Patientenalter, basierend auf der vom pharmazeutischen Unternehmer beim AQUA-Institut angeforderten Altersverteilung der Nierentransplantatempfänger in Deutschland<sup>2</sup>, zeigen, dass die in den Studien vorliegenden Effekte auch unter Annahme der Altersverteilung der deutschen Zielpopulation bestehen bleiben. Insgesamt werden die Studiendaten und die altersstandardisierten Daten als

---

<sup>2</sup> Institut für angewandte Qualitätssicherung und Forschung im Gesundheitswesen. Zusatzanalysen zu „Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2013; NTX: Nierentransplantation; Qualitätsindikatoren; Basisauswertung. 2015 (unveröffentlicht)

<sup>3</sup> Angaben aus Modul 4 A, Tabelle 4-15

ausreichend ähnlich bewertet.

Diese Ergebnisse rechtfertigen es insgesamt, die beiden aus den aufgeführten Erwägungen heraus mit Beschluss vom 5. Juli 2012 separat betrachteten Patientengruppen der Patienten mit Transplantat nach Standardkriterien (SCD) und nach erweiterten Kriterien (ECD) nunmehr gemeinsam zu betrachten. Die Ergebnisse der beiden Studien wurden daher metaanalytisch zusammengefasst; bei Hinweisen auf Heterogenität erfolgte, wenn erforderlich, eine separate Interpretation der Ergebnisse auf Studienebene.

### **Aussagesicherheit**

Insgesamt wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in der Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

In der Extensionsphase der Studien BENEFIT und BENEFIT-EXT endete die Beobachtungszeit der Patienten für alle Endpunkte bei Therapieabbruch (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) oder 8 Wochen nach Therapieabbruch (UE). Die Entscheidung für einen Therapieabbruch wird individuell aufgrund des jeweiligen Zustands des Patienten getroffen und ist somit nicht zufällig. Da sich die Anteile an Therapieabbrüchen zwischen den beiden bewertungsrelevanten Behandlungsarmen der Studie BENEFIT sowie der Studie BENEFIT-EXT unterscheiden (44,9% im Belatacept-Arm und 63,5% im Ciclosporin-Arm), ist von unterschiedlichen Beobachtungsdauern in den beiden Behandlungsarmen auszugehen, die sich anhand der bekannten Anzahl an Therapieabbrüchen zu den Monaten 36, 60 und 84 abschätzen lässt; demnach ist davon auszugehen, dass die Beobachtungszeit im Ciclosporin-Arm kürzer ist als im Belatacept-Arm (ca. zwischen 77 und 89% der Beobachtungszeit im Belatacept-Arm). Somit sind die Ergebnisse für alle bewertungsrelevanten Endpunkte durch die zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlichen Beobachtungsdauern bei informativer Zensurierung oder unklarem Anteil fehlender Werte beeinflusst.

Es wird daher von einem hohen Verzerrungspotential auf Endpunktebene ausgegangen. Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Sensitivitätsanalysen zu dem Endpunkt Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 sind nicht geeignet, die diesbezüglich bestehenden Unsicherheiten auszuräumen, da die vorgelegten Auswertungen lediglich auf Basis der stetigen Messwerte der GFR durchgeführt wurden und somit keine Aussagen zum interessierten Endpunkt Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5 erlauben.

Zudem führt das offene Studiendesign zu einem hohen Verzerrungspotential der Ergebnisse zu Endpunkten mit subjektiver Komponente wie der mehrheitlich als nicht schwerwiegende UE dokumentierten Infektionen oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Bei MMF-Intoleranz durften in der Extensionsphase (nach Monat 36) als Ersatz Sirolimus und Azathioprin verabreicht und Kortikosteroide unterhalb der Mindestdosis verabreicht oder abgesetzt werden. Dieses Vorgehen weicht im Belatacept-Arm von der Fachinformation und im Ciclosporin-A-Arm von der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Aus den Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ging nicht hervor, wie viele Patienten von dieser Abweichung betroffen waren. Den mit der schriftlichen Stellungnahme vorgelegten Angaben ist zu entnehmen, dass der Anteil der Patienten im Belatacept-Arm, bei denen MMF durch Azathioprin oder Sirolimus ersetzt wurde oder bei denen Kortikosteroide unter 2,5 mg/Tag dosiert oder abgesetzt wurden, maximal 4,8% (Studie BENEFIT) bzw. 2,7% (Studie BENEFIT-EXT) sowie im Ciclosporin-Arm 5,1% (Studie

BENEFIT) bzw. 3,3% (Studie BENEFIT-EXT) beträgt. Die Gründe für eine Umstellung wurden nicht erfasst. Da der Anteil der Patienten mit Abweichung von der Fachinformation zu Belatacept bzw. von der zweckmäßigen Vergleichstherapie gering ist und sich nicht deutlich zwischen den Behandlungsarmen unterscheidet, ist insgesamt nicht davon auszugehen, dass diese Abweichungen einen relevanten Einfluss auf die Studienergebnisse der Exentionsphase (nach Monat 36) hat.

Zu dem der Bewertung zugrunde gelegten Zeitpunkt (Monat 84 nach Transplantation) lagen keine Sensitivitätsanalysen (altersstandardisierte Auswertungen) vor; somit ist unbekannt, ob die Effektschätzer zu Monat 84 nach direkter Standardisierung maßgeblich von den Daten zu Monat 36 abweichen würden.

Es verbleiben somit insgesamt Unsicherheiten in der Aussagekraft der Studien BENFIT und BENEFIT-EXT aufgrund des hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotentials, trotz der methodischen Güte der Studien, zu dem bewertungsrelevanten Erhebungszeitpunkt Monat 84. Eine Einstufung als Beleg ist daher nicht gerechtfertigt.

## **Ausmaß des Zusatznutzens**

### Mortalität

#### *Gesamtmortalität*

Die Ergebnisse wurden aufgrund eines Hinweises auf Heterogenität ( $I^2 = 66,2\%$ ;  $\tau^2 = 0,159$ ;  $p = 0,085$ ) auf Einzelstudienebene betrachtet.

Für keine der beiden Studien zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Studie BENEFIT:HR: 0,55, 95%-KI: [0,3; 1,04];  $p = 0,062$ ; Studie BENEFIT-EXT: HR: 1,10, 95%-KI [0,68; 1,80];  $p=0,1692$ ). Ein Zusatznutzen von Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A ist daher für den Endpunkt Mortalität nicht belegt.

### Morbidität

#### *Transplantatverlust*

Für den Endpunkt Transplantatverlust zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Belatacept und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (HR: 0,67, 95%-KI [0,43; 1,04];  $p = 0,076$ ). Somit ergibt sich für den Endpunkt Transplantatverlust keine Zusatznutzen von Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A.

#### *Tod oder Transplantatverlust<sup>4</sup>*

Die Ergebnisse zu dem kombinierten Endpunkt „Tod oder Transplantatverlust“ wurden aufgrund eines Hinweises auf Heterogenität ( $I^2 = 56,5\%$ ;  $\tau^2 = 0,065$ ;  $p = 0,13$ ) auf Einzelstudienebene betrachtet.

Dabei zeigte sich nur für die Studie BENEFIT (Patienten mit SCD-Transplantat) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Belatacept gegenüber der zweckmäßigen

---

<sup>4</sup> Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers wurde dieser kombinierte Endpunkt unzutreffender Weise als „Patienten- und Transplantatüberleben“ bezeichnet. Die zugrunde liegenden Daten beziehen sich auf die Anzahl der Ereignisse Tod oder Transplantatverlust.

Vergleichstherapie Ciclosporin A (HR: 0,57, 95%-KI [0,35; 0,93],  $p = 0,023$ ). Für Patienten mit ECD-Transplantat Studie (BENEFIT-EXT) zeigte sich dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Belatacept und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A (HR:0,92, 95%-KI [0,63; 1,35];  $p = 0,670$ ). Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt hiervon unberührt, da insgesamt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet wird.

#### *Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität*

Für den kombinierten Endpunkt „kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Belatacept und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (HR:0,86, 95%-KI [0,52; 1,41];  $p = 0,555$ ). Somit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen von Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A.

#### *Kardiorenale Morbidität und Mortalität*

Für den kombinierten Endpunkt „kardiorenale Morbidität und Mortalität“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Belatacept und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (HR 0,83, 95%-KI [0,62; 1,11];  $p = 0,215$ ). Somit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen von Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A.

#### *Niereninsuffizienz im CKD-Stadium 4/5*

Die Auswertung der Ergebnisse zur Nierenfunktion (cGFR) zeigt, unter Verwendung der *Chronic Kidney Disease (CKD)*-Stadieneinteilung, nach einer Behandlungsdauer von 84 Monaten einen statistisch signifikant 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 (Studie BENEFIT: HR: 0,44, 95%-KI [0,32; 0,62];  $p < 0,001$ ; Studie BENEFIT-EXT: HR: 0,60, 95%-KI [0,46; 0,78];  $p < 0,001$ ; Gesamt: RR: 0,58, 95%-KI [0,43; 0,78];  $p < 0,001$ ). Es wurden in beiden Studien gleichgerichtete, statistisch signifikante Effekte vergleichbarer Größenordnung beobachtet, so dass trotz eines Hinweises auf Heterogenität ( $I^2 = 51,5\%$ ;  $\tau^2 = 0,025$ ;  $p = 0,151$ ) eine gemeinsame Interpretation der Ergebnisse der Patienten mit SCD und ECD-Transplantat möglich ist.

Es ergibt sich für diesen Endpunkt ein Zusatznutzen von Belatacept unabhängig vom Spendertyp gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A, der in seinem Ausmaß beträchtlich ist.

#### *Nierenfunktion (cGFR)*

Vom IQWiG wurde der Endpunkt „Transplantatfunktion“, gemessen anhand der glomerulären Filtrationsrate (cGFR), nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen, da es sich nach Einschätzung des IQWiG bei der GFR weder um einen patientenrelevanten Endpunkt handelt, noch um einen hinreichend validierten Surrogatparameter. Gegenüber dem ersten Dossier wurde keine neue Evidenz hierzu vorgelegt, die zu eine anderen Einschätzung führte.

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 vom pharmazeutischen Unternehmer als auch der Stellungnahmen 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 bzw. ob die Nierenfunktion, gemessenen anhand der GFR, einen per se patientenrelevanten Endpunkt darstellt, der als solcher in die Nutzenbewertung von Belatacept einzubeziehen wäre. 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“ bereits Einzug in die Nutzenbewertung.

### Lebensqualität

Zu Monat 84 wurden keine Daten zur Lebensqualität erfasst. Somit liegen keine verwertbaren Daten zur Lebensqualität zum dem der Bewertung zugrunde gelegten Zeitpunkt vor. Die zu Monat 60 vorliegenden Daten zur Lebensqualität beziehen sich nicht auf die Intention-to-treat (ITT)-Population und sind daher ebenfalls für eine Bewertung des Zusatznutzens von Belatacept für diesen Endpunkt nicht geeignet; ergänzend ist anzumerken, dass sich auch aus den Daten zu Monat 36 kein Zusatznutzen von Belatacept hinsichtlich der Lebensqualität ableiten ließ (siehe Beschluss zu Belatacept vom 5. Juli 2012).

Ein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von Belatacept ist daher hinsichtlich der Lebensqualität insgesamt nicht belegt.

### Nebenwirkungen

#### *UE*

Aufgrund der Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse wurden auch Ereignisse in die Auswertung mit einbezogen, die nicht patientenrelevant sind. Deshalb lassen sich aus der vergleichenden Betrachtung auf Ebene dieses Endpunktes keine Schlussfolgerungen für die Bewertung des Zusatznutzens ziehen.

#### *SUE*

Die Ergebnisse zu SUE, basierend auf den Überlebenszeitanalysen zur Berücksichtigung der unterschiedlichen Beobachtungsdauern aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers, wurden aufgrund eines Belegs für Heterogenität zu Monat 84 auf Einzelstudienebene betrachtet ( $Q = 3,93$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,048$ ;  $I^2 = 74,5\%$ ).

Dabei zeigte sich basierend auf den Ergebnissen der Studie BENEFIT zu Monat 84 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Belatacept für Patienten mit SCD-Transplantat gegenüber Ciclosporin A (HR: 0,74, 95%-KI [0,60; 0,93];  $p = 0,008$ ). Für Patienten mit ECD-Transplantat zeigte sich in der Studie BENEFIT-EXT dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR: 1,02 [0,82; 1,27];  $p = 0,870$ ). Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt hiervon unberührt, da insgesamt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet wird.

### *Abbruch wegen UE*

Für den Endpunkt „Therapieabbruch wegen UE<sup>5</sup>“ lagen nur Auswertungen für die Patientenpopulation vor, die den Übergang in die Extensionsphase vollzogen hat. Die zu Monat 84 vorgelegten Daten beziehen sich nicht auf die ITT-Population und sind somit für die Bewertung des Zusatznutzens von Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A nicht geeignet.

### *Post-Transplant Diabetes mellitus*

Für den Endpunkt „Post-Transplant Diabetes mellitus“ zeigte sich, basierend auf den Überlebenszeitanalysen zur Berücksichtigung der unterschiedlichen Beobachtungsdauern aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Belatacept und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (HR: 0,96, 95%-KI [0,61; 1,53];  $p = 0,879$ ). Somit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen von Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A.

### *Infektionen*

Für den Endpunkt „Infektionen“ zeigte sich, basierend auf den Überlebenszeitanalysen zur Berücksichtigung der unterschiedlichen Beobachtungsdauern aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Belatacept und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (HR: 0,95, 95%-KI [0,82; 1,10];  $p = 0,488$ ). Somit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen von Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A.

### *Malignitäten*

Für den Endpunkt „Malignitäten“ zeigte sich, basierend auf den Überlebenszeitanalysen zur Berücksichtigung der unterschiedlichen Beobachtungsdauern aus der schriftlichen Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Belatacept und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (HR: 0,73, 95%-KI [0,49; 1,09];  $p = 0,126$ ). Somit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen von Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A.

### *Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung*

Für den Endpunkt „Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Belatacept und der zweckmäßigen Vergleichstherapie (RR: 3,39, 95%-KI [0,69; 16,69];  $p = 0,133$ ). Somit ergibt sich für diesen Endpunkt kein Zusatznutzen von Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A.

In der Gesamtschau der Nebenwirkungen ergibt sich somit im Hinblick auf die Bewertung des Zusatznutzens weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Belatacept gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ciclosporin A.

---

<sup>5</sup> Dieser Endpunkt wurde vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier als „Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse“ bezeichnet. Diese Bezeichnung ist unzutreffend, da sich die zugrunde liegenden Daten auf Therapieabbrüche wegen UE beziehen.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine nachhaltige bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere keine Heilung und keine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer sowie keine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen. Deshalb ist eine Einstufung als erheblicher Zusatznutzen nicht gerechtfertigt. Die Ergebnisse werden unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung als eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des Nutzens und insbesondere als in ihrem Ausmaß beträchtliche Verringerung überwiegend nicht schwerwiegender Symptome bewertet.

Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie der Stellungnahmen stellt der G-BA einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Belatacept (in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolatmofetil) gegenüber Ciclosporin A (in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolatmofetil) fest.

## 2.2 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.

Dabei ist von ca. 1 850 - 2 120 Patienten, die ein Transplantat eines Spenders nach Standardkriterien (SCD) erhielten sowie von ca. 1 100 - 1 260 Patienten, die ein Transplantat eines Spenders mit erweiterten Kriterien (ECD) erhielten, auszugehen.

Der G-BA berücksichtigt die im bereits getroffenen Beschluss nach § 35a SGB V Belatacept angegebene Patientenzahl der entsprechenden Therapiesituation. Bei den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier vom 25. Juni 2015 angegebenen Patientenzahlen ist mit Unsicherheiten verbunden, insbesondere da der pharmazeutische Unternehmer Patienten unberücksichtigt lässt, die Belatacept in einer Erhaltungstherapie erhalten.

## 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 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.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. November 2015).

Auf eine gesonderte Darstellung der Dosierung in der Einleitungsphase wurde verzichtet und zur Ermittlung der Jahrestherapiekosten die Dosierung in der Erhaltungsphase zugrunde gelegt, da es sich im vorliegenden Anwendungsgebiet um eine Langzeittherapie handelt.

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel (Belatacept in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolatmofetil)				
Belatacept	alle 4 Wochen	kontinuierlich	13	13
Mycophenolatmofetil	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Prednisolon	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Ciclosporin oder Tacrolimus in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolatmofetil)				
Ciclosporin A oder Tacrolimus	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Mycophenolatmofetil	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Prednisolon	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

### Verbrauch:

Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen (Tages-)Dosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet.

Gemäß Fachinformation<sup>6</sup> liegt die Dosis von Belatacept in der Erhaltungsphase bei 5 mg pro kg Körpergewicht alle 4 Wochen. Belatacept sollte in Kombination mit Mycophenolat-Mofetil und Corticosteroiden eingesetzt werden. Die tägliche Dosierung von Mycophenolat-Mofetil

<sup>6</sup> Fachinformation zu Nujolix<sup>TM</sup>, Stand: Dezember 2014

liegt laut Fachinformation bei 2 000 mg, aufgeteilt auf 2 Einzelgaben. Die Dosierung des Glucocorticoids Prednisolon beträgt 5 mg pro Tag.

Ciclosporin A ist gemäß Fachinformation in einer Dosierung von ca. 2 - 6 mg pro kg Körpergewicht pro Tag einzusetzen.

Die Dosierung für Tacrolimus beträgt laut Fachinformation 0,2 - 0,3 mg pro kg Körpergewicht pro Tag. Um diese Dosierung mit den zur Verfügung stehenden Wirkstärken zu erreichen, werden die Angaben zum Verbrauch gerundet.

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln (hier: Belatacept, Ciclosporin A und Tacrolimus) legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb ein durchschnittliches Körpergewicht von 76,3 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“ angenommen.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis/ Behandlungstag	Menge pro Packung <sup>7</sup>	Jahres-durchschnitts-verbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel (Belatacept in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolatmofetil)				
Belatacept	250 mg	381,5 mg	2 Flaschen	26 Flaschen
Mycophenolat-mofetil	500 mg	2 000 mg	250 Tabletten	1 460 Tabletten
Prednisolon	5 mg	5 mg	100 Tabletten	365 Tabletten
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Ciclosporin oder Tacrolimus in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolatmofetil)				
Ciclosporin A	50 mg	ca. 150 - 450 mg	100 Weichkapseln	365 Weichkapseln
	100 mg		100 Weichkapseln	365 - 1 460 Weichkapseln
oder Tacrolimus	1 mg	ca. 15 - 23 mg	100 Hartkapseln	0 - 1095 Hartkapseln
	5 mg		100 Hartkapseln	1095 - 1460 Hartkapseln
Mycophenolat-mofetil	500 mg	2 000 mg	250 Tabletten	1 460 Tabletten
Prednisolon	5 mg	5 mg	100 Tabletten	365 Tabletten

#### Kosten:

Bei der Kostenermittlung wurden für Belatacept der Taxe-Verkaufspreis, zusammengesetzt aus dem Erstattungsbetrag zuzüglich der Großhandels- und Apothekenzuschläge und der

<sup>7</sup> jeweils größte Packung

Mehrwertsteuer, sowie für die Wirkstoffe Ciclosporin A und Prednisolon der jeweilige Festbetrag zugrunde gelegt.

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Tabletten/Flaschen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Tabletten/Flaschen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro (jeweils größter) Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs 1 SGB V, erhoben.

### Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel (Belatacept in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolatmofetil)			
Belatacept	250 mg	1108,94 € <sup>8</sup>	1 046,38 € [1,77 € <sup>9</sup> ; 60,79 € <sup>10</sup> ]
Mycophenolatmofetil	500 mg	472,47 €	448,80 € [1,77 € <sup>9</sup> ; 21,90 € <sup>10</sup> ]
Prednisolon	5 mg	15,10 € <sup>11</sup>	13,00 € [1,77 € <sup>9</sup> ; 0,33 € <sup>10</sup> ]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Ciclosporin oder Tacrolimus in Kombination mit Corticosteroiden und Mycophenolatmofetil)			
Ciclosporin A	50 mg	202,93 € <sup>11</sup>	185,98 € [1,77 € <sup>9</sup> ; 15,18 € <sup>10</sup> ]
	100 mg	398,29 € <sup>11</sup>	365,89 € [1,77 € <sup>9</sup> ; 30,63 € <sup>10</sup> ]
oder Tacrolimus	1 mg	391,18 €	371,37 € [1,77 € <sup>9</sup> ; 18,04 € <sup>10</sup> ]
	5 mg	1721,35 €	1 638,12 € [1,77 € <sup>9</sup> ; 81,46 € <sup>10</sup> ]
Mycophenolatmofetil	500 mg	472,47 €	448,80 € [1,77 € <sup>9</sup> ; 21,90 € <sup>10</sup> ]
Prednisolon	5 mg	15,10 € <sup>11</sup>	13,00 € [1,77 € <sup>9</sup> ; 0,33 € <sup>10</sup> ]

### Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Für die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der

<sup>8</sup> Taxe-Verkaufspreis (zusammengesetzt aus dem Erstattungsbetrag zuzüglich der Großhandels- und Apothekenzuschläge und der Mehrwertsteuer).

<sup>9</sup> Rabatt nach § 130 SGB V.

<sup>10</sup> Rabatt nach § 130a SGB V.

<sup>11</sup> Festbetrag

üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

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. Bürokratiekosten**

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**

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 25. Februar 2013, eingegangen am 27. Februar 2013, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. April 2013 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 8. Mai 2013 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 4. Juni 2015 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 1. Juli 2015 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Bewertungsverfahrens des Wirkstoffs Belatacept gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 5 VerfO ist der 15. Juli 2015.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 2. Juli 2015 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 Dossiers zum Wirkstoff Belatacept beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Oktober 2015 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Oktober 2015 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. November 2015.

Die mündliche Anhörung fand am 24. November 2015 statt.

Mit Schreiben vom 24. November 2015 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 11. Dezember 2015 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 22. Dezember 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. Januar 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. April 2013	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
Unterausschuss Arzneimittel	11. August 2015	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	17. November 2015	Information über eingegangene Stellung- nahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. November 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung; Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	1. Dezember 2015 15. Dezember 2015	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung- nahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	22. Dezember 2015	Abschließende Beratung der Beschluss- vorlage
Plenum	7. Januar 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 7. Januar 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken