

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 - Ipilimumab**

Vom 2. August 2012

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Verfahrensablauf	8

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 Gemeinsamen Bundesausschuss 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 Ipilimumab wurde nach der Übergangsregelung gemäß § 10 Abs. 1 und 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) am 31. 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 (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 Ipilimumab 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 Ipilimumab 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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßigen Vergleichstherapie für Ipilimumab für erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, ist Best-Supportive-Care (BSC) im Sinne der Therapie „die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet“.

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

1. Für die Behandlung von Patienten mit malignen Melanomen sind die Wirkstoffe Lomustin (in Kombinationstherapie) und Dacarbazin zugelassen.
2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen für das resezierbare metastasierte Melanom grundsätzlich die Strahlentherapie und/oder die Resektion in Betracht. Patienten, für welche die Strahlentherapie und/oder die Resektion mit kurativer Zielsetzung angezeigt ist/sind, werden im Rahmen der vorliegenden Fragestellung nicht betrachtet. Als Zielpopulation werden diejenigen Patienten betrachtet, für die eine Strahlentherapie und/oder

Resektion mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Des Weiteren kommen alle nicht-medikamentösen palliativen Maßnahmen in Betracht, die im Rahmen von Best-Supportive-Care zusammengefasst werden können.

3. Bezogen auf das Anwendungsgebiet liegt bislang eine Bewertung des G-BA vor. Mit Beschluss vom 17. Dezember 2009 hat der G-BA über die Nicht-Verordnungsfähigkeit von Interleukin-2 in der systemischen Anwendung beim metastasierten malignen Melanom im Off-Label-Use entschieden (Arzneimittelrichtlinie Anlage VI Teil B). Über den patientenrelevanten positiven Nutzen einer Therapie für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem metastasiertem Melanom liegt bislang folglich keine Bewertung des G-BA vor.

4. Für die Wirkstoffe Dacarbazin und Lomustin ist die Studienlage zum Gesamtüberleben für Patienten mit fortgeschrittenem metastasiertem Melanom, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, nicht hinreichend. Hinsichtlich der Evidenzlage wird Best-Supportive-Care als derzeitiger Therapiestandard, bezogen auf das Anwendungsgebiet, festgestellt. Unter Best-Supportive-Care sind alle Maßnahmen zu verstehen, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet, aber kein primär kuratives Behandlungsziel verfolgt.

5. Das Kriterium der wirtschaftlicheren Therapie kommt nicht zum Tragen.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie "Hinweis" eingeordnet. Angesichts des Vorliegens von nur einer der Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studie wird die Studiengröße (absolute Zahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten) der Studie MDX010-20 als zu gering für einen "Beleg" eingestuft.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ipilimumab wie folgt bewertet:

Für Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, liegt ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Ipilimumab für die Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom, die bereits zuvor eine Therapie erhalten haben, auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-Nutzen V als beträchtlich ein.

Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie "Best-Supportive-Care" handelt es sich beim Endpunkt "Gesamtüberleben" um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer erreicht wird.

Bei den hinsichtlich der Lebensqualität betrachteten Einzelkriterien (allgemeiner Gesundheitszustand, Funktionalität, Symptome) zeigte sich lediglich für das Symptom „Obstipation“ ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten der Ipilimumab / BSC-Gruppe. Da kein weiterer statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patientenpopulationen gezeigt werden konnte, lässt sich aus diesem Ergebnis kein genereller Vorteil oder Nachteil von Ipilimumab zum patientenrelevanten Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ableiten. Die

Rücklaufquote der Fragebögen zur 12-Wochen Visite lag, für die zu diesem Zeitpunkt noch lebenden Patienten, bei ca. 80 %. Weiterhin wurden ebenfalls zur 24-Wochen Visite Lebensqualitätsdaten erhoben, diese waren jedoch aufgrund der zu geringen Rücklaufquote nicht verwertbar. Ein Zusatznutzen oder ein geringerer Nutzen ist für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität daher nicht belegt.

Zur Morbidität wurden keine patientenrelevanten Daten als separate Endpunkte erhoben. Ein Zusatznutzen ist für Endpunkte zur Morbidität nicht belegt. Da die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier unter dem Gesichtspunkt Morbidität vorgelegten Daten dem Aspekt der Nebenwirkungen zuzuordnen sind, wurden sie in diesem Zusammenhang bewertet.

Ein größerer oder geringerer Schaden von Ipilimumab in Kombination mit Best-Supportive-Care im Vergleich zu Best-Supportive-Care allein ist am Maßstab der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, schwerer (CTCAE-Grad ≥ 3) und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse nicht belegt. Der Gruppenunterschied war nicht statistisch signifikant. Im Hinblick auf die Dimension immunvermittelte Nebenwirkungen ergeben sich jedoch Hinweise auf einen größeren Schaden für Ipilimumab durch immunvermittelte unerwünschte Ereignisse, schwere sowie schwerwiegende immunvermittelte unerwünschte Ereignisse als auch für Therapieabbrüche wegen immunvermittelten unerwünschten Ereignissen. Für alle 4 Endpunkte liegt jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis vor. Weiterhin sind dem Arzneimittel zusätzliche Kommunikationsmaterialien beigelegt, die Arzt und Patient unter anderem explizit auf mögliche Nebenwirkungen aufmerksam machen sollen.

Die Qualität der immunvermittelten unerwünschten Ereignisse wird nicht als derart schwerwiegend eingeschätzt, dass in der Abwägung zum Ausmaß des Zusatznutzens eine Herabstufung geboten ist. Für das Vorgehen beim Auftreten von immunvermittelten unerwünschten Ereignissen sind in der Fachinformation von Ipilimumab spezifische Richtlinien festgelegt, wodurch ein Großteil dieser Nebenwirkungen erfolgreich behandelt werden kann.¹ Die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen führen daher im vorliegenden Fall nicht zu einer Änderung der Gesamteinschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Lebensqualität 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 wäre eine Einstufung als erheblicher Zusatznutzen nicht gerechtfertigt. Die Ergebnisse zur Überlebensdauer werden unter Berücksichtigung der Daten zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen als eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des Nutzens und insbesondere als eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer bewertet.

Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie der Stellungnahmen, stellt der G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest.

¹ EPAR Ipilimumab 2012; 2.6.2. conclusions on the clinical safety

Befristung:

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Ipilimumab 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 nachprüfbare 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 Ipilimumab einen ausreichend wissenschaftlich belegten Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hat.

Die der vorliegenden Nutzenbewertung zu Grunde liegende Studie ist mit potentiellen Unsicherheiten belegt. Das Studiendesign ist auf den aktiven Vergleich von Ipilimumab mit dem spezifischen gp100-Peptidvakzin angelegt. Der Einfluss von gp100 auf den Effekt von Ipilimumab bleibt aufgrund eines Fehlens einer reinen Placebo / BSC-Gruppe bezüglich der Aussagekraft des Gruppenvergleichs zu den Nebenwirkungen unklar. Möglich wäre aufgrund von Nebenwirkungen im Best-Supportive-Care - Arm, die ursächlich gp100 zuzuschreiben sind, eine zu niedrige Einschätzung der Nebenwirkungen von Ipilimumab. Folglich ist die Differenz in den Ereignisraten der Nebenwirkungen zwischen dem Ipilimumab-Arm und in dem Best-Supportive-Care - Arm nur eingeschränkt bewertbar. Besonders deutlich wird dies im Endpunkt „immunvermittelte unerwünschte Ereignisse - Gesamtrate“, bei dem allein im Best-Supportive-Care – Arm bei 31,8 % der Patienten therapieinduzierte immunvermittelte Nebenwirkungen auftraten. Diese hohe Rate an therapieinduzierten immunvermittelten Nebenwirkungen im Kontrollarm könnte darauf hinweisen, dass in der klinischen Studie die Gruppenunterschiede zwischen dem Ipilimumab-Arm und dem Best-Supportive-Care - Arm hinsichtlich der immunvermittelten unerwünschten Ereignisse zugunsten von Ipilimumab verzerrt wurden. Zudem sind Ausmaß und Schwere der Nebenwirkungen im Verhältnis zur Morbidität, aufgrund der fehlenden Daten zu patientenrelevanter Morbidität, nur eingeschränkt abschätzbar und bewertbar. Dem G-BA erscheint es geboten, dass Daten zu patientenrelevanten tumorbedingten Symptomen erhoben werden. Dies sind beispielsweise Daten zu Schmerzen, Luftnot, Schwindel, Gerinnungsstörungen, Appetitlosigkeit, Fatigue und weiteren Symptomen. Wünschenswert sind ebenso deutlichere Aussagen zur Lebensqualität, da Gesundheitsbezogene Lebensqualität im Rahmen der Palliativsituation im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Patientinnen und Patienten neben einer Überlebensverlängerung von herausragender Bedeutung sind.

Weiterhin wurden ausschließlich Patienten mit dem Genotyp HLA-A*0201 (HLA-A*0201-positive Patienten) in die Zulassungsstudie eingeschlossen. Die Zulassung von Ipilimumab

macht keine Einschränkung hinsichtlich des Genotyps. Auch wenn keine Hinweise auf einen Einfluss des HLA-Status auf die Effekte von Ipilimumab vorliegen, so können die potentiellen Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf HLA-A*0201-negative Patienten im Rahmen neuer Untersuchungen ausgeräumt werden.

Diese Befunde rechtfertigen es, den Beschluss zeitlich zu befristen bis wissenschaftliche Erkenntnisse vorliegen, die eine Bewertung, auch vor dem Hintergrund neu entwickelter Therapien in dem Anwendungsgebiet, ermöglichen, ob der Zusatznutzen dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Hierfür wird eine Frist von 5 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 Ipilimumab 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 Ipilimumab 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 Ipilimumab 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.

2.2 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.

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

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Neben den in der Fachinformation zu beachtenden Angaben sei insbesondere darauf verwiesen, dass das Anwendungsgebiet von Ipilimumab Patientengruppen umfasst, die nicht von der Zulassungsstudie abgedeckt sind und demnach keine Daten zur Beurteilung des Zusatznutzens von Ipilimumab vorliegen. Die Patientenpopulation mit resezierbarem metastasiertem Melanom wurde in der Studie MDX010-20 nicht untersucht. Für Patientinnen und Patienten mit R0 reseziertem Primärtumor und resezierbaren solitären Metastasen käme grundsätzlich eine Therapieoption mit kurativer Zielsetzung in Frage. Des Weiteren sind Patientinnen und Patienten, die für eine Rethherapie mit Ipilimumab in Frage kommen, in der Studie nicht ausreichend untersucht worden. Darüberhinaus liegen bislang keine Daten zu Patientinnen und Patienten vor, die eine Vortherapie mit Vemurafenib erhalten haben. Aus der aktuellen Fachinformation ergeben sich die Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung von Ipilimumab. Gemäß dem EPAR zu Ipilimumab (CHMP EMA/CHMP/557664/2011 Additional Risk Minimization Activities) sind die zusätzlichen zu jeder Arzneimittelpackung bereitgestellten Informationsmaterialien zu berücksichtigen.

2.4 Therapiekosten

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

Die therapeutischen Maßnahmen, die im Rahmen der durchzuführenden Best-Supportive-Care durchgeführt werden, sind patientenindividuell in Abhängigkeit von den auftretenden Symptomen unterschiedlich. Im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Modul 3 Abschnitt 3.3.3 sind die in der Versorgungsroutine zu diesem Zweck eingesetzten Substanzklassen aufgelistet. Diese umfassen Ulkustherapeutika, Psycholeptika, Analgetika, Antianämika, Antibiotika, Antidiarrhoika, Antiemetika, Blutersatzmittel und Perfusionslösungen, Corticosteroide (systemisch), Laxanzien, Osteoporosemittel. Jedoch unterscheiden sich die eingesetzten Therapeutika zwischen den Vergleichsarmen nicht regelhaft, weshalb die detaillierte Darstellung der Therapiekosten für Best-Supportive-Care entsprechend entfällt.

Behandlungsdauer:

Die Angabe zur Behandlungsdauer basiert auf den Angaben der Fachinformation.

Zusätzliche 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.

Vor Einleitung und vor jeder erneuten Gabe von Ipilimumab müssen sowohl die Leberwerte mittels Leberfunktionstests (LFT) als auch die Schilddrüsenwerte analysiert werden. Die entsprechenden Positionen des einheitlichen Bewertungsmaßstabs wurden bei der Berechnung berücksichtigt (EBM 32069, EBM 32070, EBM 32071, EBM 32068, EBM 32058, EBM 32435, EBM 32321, EBM 32320, EBM 32101). Die Angaben wurden dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Modul 3 entnommen.

In der Fachinformation zu Ipilimumab sind Regelungen zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen verankert. Der pharmazeutische Unternehmer hat in seinem Dossier diese Kosten als zusätzliche notwendige GKV-Leistungen aufgelistet. Da die Behandlung von Nebenwirkungen nicht regelhaft in jedem Fall mit der Anwendung des Arzneimittels auftreten, werden diese Kosten im Beschluss nicht berücksichtigt.

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 unter anderem 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 21. April 2011 statt.

Ein Dossier zur formalen Vorprüfung nach 5. Kapitel, § 11 VerfO wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer hat am 31. Januar 2012 das Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA fristgerecht eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 31. 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 Dossiers zum Wirkstoff Ipilimumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. April 2012 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Mai 2012 auf der Internetseite des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Mai 2012.

Die mündliche Anhörung fand am 12. Juni 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 24. Juli 2012 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. August 2012 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie 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 die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. Juli 2012	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
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