

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 – Sipuleucel-T**

Vom 19. März 2015

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekosten	14
4. Verfahrensablauf	14

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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Sipuleucel-T ist der 1. Oktober 2014. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 1. Oktober 2014 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2015 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 Sipuleucel-T gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, 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 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Sipuleucel-T 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 Sipuleucel-T (Provenge[®]) gemäß Fachinformation:

Provenge[®] ist angezeigt für die Behandlung von asymptomatischem oder minimal symptomatischem, metastasierendem (nicht viszeral), kastrationsresistentem Prostatakarzinom bei männlichen Erwachsenen, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.

Bei Sipuleucel-T handelt es sich um ein Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP – „Advanced Therapy Medicinal Products“) gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 des Europäischen Parlaments und des Rates.

Sipuleucel-T ist eine autologe zelluläre Immuntherapie zu dessen Herstellung eine Leukapherese erforderlich ist. Der Arzneimittelcharakter steht bei Provenge[®] im Vordergrund, sodass es den Regelungen nach § 35a SGB V unterfällt und kein Bestandteil einer neuen Behandlungsmethode im Sinne des § 135 Abs. 1 SGB V ist.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

das abwartende Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendeprivation oder gegebenenfalls

die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nichtsteroidalen Antiandrogen (Flutamid, Bicalutamid) oder

Abirateronacetat unter Beibehaltung der bestehenden Androgendeprivation.

Unter konventioneller Androgenentzugstherapie wird im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebietes die operative Kastration oder die medikamentöse Kastration durch Therapie durch LHRH-Analoga oder GnRH-Antagonisten verstanden und unter "Versagen" eine auf der Grundlage von Surrogatparametern (z.B. PSA-Anstieg und radiographischer Progress oder Up-Gradig) definierte Krankheitsprogression. Nach Versagen einer konventionellen Androgenentzugstherapie stellt die kombinierte, maximale Androgenblockade mit einem nicht-steroidalen Antiandrogen eine mögliche Therapieoption dar, deren Einsatz jedoch aufgrund der zu erwartenden höheren Nebenwirkungen gegenüber der geringen Überlebensverlängerung sorgfältig mit dem Patienten abzuwägen ist. Bei der Erkrankung des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms handelt es sich um eine palliative Therapiesituation. Dem Erhalt der Lebensqualität und der Symptomkontrolle kommen daher besondere Bedeutung zu.

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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.
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. Im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel

Zur Behandlung des asymptomatischen oder minimal symptomatischen, metastasierenden, kastrationsresistenten Prostatakarzinom zugelassen sind LHRH (Luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon)- Analoga (Histrelin, Triptorelin, Goserelin, Leuprorelin, Buserelin), GnRH (Gonadotropin Releasing Hormon)-Antagonisten (Degarelix), nichtsteroidale Antiandrogene (Bicalutamid, Flutamid), steroidale Antiandrogene (Cyproteronacetat), sowie Abirateronacetat und Enzalutamid.

Zur supportiven Behandlung von Tumorerkrankungen besitzen Glucocorticoide (Dexamethason, Methylprednisolon, Prednisolon, Prednison) allgemeine Zulassungen.

zu 2. Die konventionelle Androgenentzugstherapie kann ggf. die operative Kastration umfassen. Andere nicht-medikamentöse Behandlungen kommen nicht in Betracht.

zu 3. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:

Abirateronacetat – Beschluss vom 4. Juli 2013

Zugelassenes Anwendungsgebiet: Zytiga® ist indiziert zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist. Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Die Beschlüsse zu Abirateronacetat (Beschluss vom 29. März 2012), Cabazitaxel (Beschluss vom 29. März 2012), Enzalutamid (Beschluss vom 20. Februar 2014),

Radium-223-dichlorid (Beschluss vom 19. Juni 2014) beziehen sich auf eine andere Therapiesituation (Einsatz von Chemotherapie, symptomatische Knochenmetastasen) und sind daher nicht relevant für das zu bewertenden Arzneimittel.

Zu Enzalutamid zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenenzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist, wird derzeit eine Nutzenbewertung durchgeführt. Da eine Bewertung noch nicht erfolgt ist, kommt Enzalutamid nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage.

- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Die Therapie des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms ist palliativ. Das kastrationsresistente Stadium ist definiert durch das Vorliegen dreier konsekutiver PSA-Anstiege im Abstand von einer Woche (zwei Werte mindestens 50 % über dem Nadir), bei Serum-Testosteronwerten im Kastrationsbereich (< 50 ng/dl oder 1.7 nmol/L) oder radiologischer Progression.² Die Datenlage zur Frage, ob eine laufende medikamentöse Androgendeprivation (mit LHRH-Analoga, GnRH-Antagonisten und/oder Antiandrogenen) unverändert fortgeführt, modifiziert oder abgebrochen werden sollte, ist nicht in prospektiven Studien untersucht. Auch ein nur moderater potentieller Nutzen der Fortführung der Androgendeprivation überwiegt jedoch gegenüber dem geringen Risiko der Therapie. Daher stellt die Behandlung von Patienten, die sich im asymptomatischen oder mild symptomatischen Stadium befinden, mit der konventionellen Androgendeprivation eine zweckmäßige Therapie dar. Dies entspricht den Leitlinienempfehlungen. Die Intensivierung der Therapie durch die Hinzufügung von Antiandrogenen (kombinierte, maximale Androgenblockade) hat für die nichtsteroidalen Antiandrogene einen geringfügigen Überlebensvorteil gezeigt, ist jedoch mit erhöhten Nebenwirkungen verbunden und wird daher nur nach individueller Abwägung als Therapieoption angesehen. Aus den Leitlinien wird deutlich, dass die kombinierte maximale Androgenblockade mit Cyproteronacetat im Vergleich zu nichtsteroidalen Antiandrogenen unterlegen ist.

Auch die Behandlung mit Abirateronacetat im vorliegenden Anwendungsgebiet ist eine zweckmäßige Therapie. Abirateronacetat ist in diesem Anwendungsgebiet bisher nur in einem relativ kurzen Zeitraum verfügbar. In Abwägung der bisherigen relativ kurzen Erfahrungen und des positiven Beschlusses vom 4. Juli 2013 für Abirateronacetat (Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen) in einem vergleichbaren Anwendungsgebiet, der auf einer qualitativ guten Studie basiert, wird Abirateronacetat ebenfalls als mögliche Option für eine zweckmäßige Vergleichstherapie benannt.

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.

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

² Mottet et al. Guidelines on Prostate Cancer. Arnhem (NED): European Association of Urology (EAU) 2014

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Sipuleucel-T wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

Begründung:

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Sipuleucel-T legte der pharmazeutische Unternehmer 3 relevante Studien vor, IMPACT, D9901 und D9902A, bei denen es sich um randomisierte, doppelblinde multizentrische Zulassungsstudien handelt, in denen Sipuleucel-T mit einer Scheinbehandlung verglichen wird. Eingeschlossen waren asymptomatische (D9901 und D9902A) oder asymptomatische und minimal symptomatische Patienten (IMPACT-Studie) mit metastasierendem (nicht viszeral), kastrationsresistentem Prostatakarzinom. In allen Behandlungsarmen musste die Androgenentzugstherapie durch chirurgische oder medikamentöse Kastration fortgeführt werden.

In den Studien wurden 512 (IMPACT), 127 (D9901) und 98 (D9902A) Patienten randomisiert und im Verhältnis 2:1 dem Interventions- oder Kontrollarm zugeteilt. Mittels Leukapherese wurden in beiden Studienarmen körpereigene antigenpräsentierende Zellen der Patienten gewonnen. Für den Interventionsarm wurden die Zellen mit einem rekombinanten Fusionsprotein aktiviert und anschließend den Patienten re-infundiert. Die aktivierten Zellen werden als Sipuleucel-T bezeichnet. Im Kontrollarm wurde ein Teil der Zellen den Patienten ohne Aktivierung re-infundiert (Scheinbehandlung). Aus den verbleibenden Zellen, die zwischenzeitlich kryokonserviert worden waren, konnte zu einem späteren Zeitpunkt ein Produkt analog zu Sipuleucel-T (sog. APC8015) hergestellt werden, um den Patienten des Kontrollarms eine Salvage-Therapie damit zu ermöglichen. Insgesamt erhielten die Patienten in beiden Armen je 3 Infusionen (Sipuleucel-T bzw. Scheinbehandlung). Nach bestätigter Krankheitsprogression wurden die Patienten entblindet und erhielten eine Therapie nach Ermessen des Arztes (darunter auch Docetaxel). Die Patienten des Kontrollarms konnten zusätzlich zu einer Behandlung mit APC8015 (Sipuleucel-T Analog) wechseln. Ein überwiegender Teil dieser Patienten (67%) erhielt eine Therapie mit APC8015. Im Anschluss an diese Behandlung konnten weitere Therapien nach Ermessen des Arztes eingesetzt werden (darunter auch Docetaxel). Das Verzerrungspotenzial aller 3 Studien wurde auf Studienebene als niedrig bewertet.

Mit seiner Stellungnahme hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) weitere Analysen vorgelegt, die die Interpretation der Ergebnisse zum Gesamtüberleben unterstützen sollen. Dabei handelt es sich um folgende zusätzliche Angaben, die für eine Bewertung des Endpunkts Gesamtmortalität relevant sind:

Angaben zur Zeit bis zur Docetaxel-Gabe in den 3 eingeschlossenen Studien IMPACT (D9902B), D9901 und D9902A (einschließlich verschiedener auf dem Zeitpunkt der Docetaxel-Gabe basierender Sensitivitätsanalysen zum Gesamtüberleben), Sensitivitätsanalysen zum Gesamtüberleben unter Annahme eines positiven Effekts von Docetaxel sowie Sensitivitätsanalysen zum Gesamtüberleben mit getrennter Auswertung von Patienten mit und ohne Docetaxel-Folgetherapie.

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie "Anhaltspunkt" eingeordnet. Es besteht eine Unsicherheit hinsichtlich der Aussagekraft der Ergebnisse.

Sowohl wegen der Unterschiede in den Post-Progressions-Therapien zwischen den Behandlungsgruppen bzw. des Fehlens von Angaben hierzu, sowie aufgrund des erlaubten Behandlungswechsels in der Kontrollgruppe auf APC8015 (Sipuleucel-T Analog) wurde das Verzerrungspotenzial als bedeutsam eingeschätzt. Die diesbezüglich vom pU vorgelegten Sensitivitätsanalysen sind nach wie vor mit Unsicherheiten behaftet, da diese Analysen nicht alle durch das Design der Studien entstehenden Unsicherheiten adressieren können. Die in den Sensitivitätsanalysen verwendeten statistischen Modelle beruhen auf Annahmen, weshalb weiterhin ein hohes Verzerrungspotenzial besteht. Darüber hinaus liegen die Sensitivitätsanalysen für die Annahme fester Docetaxel-Effekte und zu möglichen Unterschieden bei Verläufen von Patienten mit bzw. ohne Docetaxel-Gabe nur für die IMPACT-Studie, jedoch nicht für die Studien D9901 und D9902A vor. Insgesamt lässt sich über die 3 Studien hinweg nicht sicher ausschließen, dass eine systematische Verzerrung hinsichtlich des Gesamtüberlebens bestand. Die Entscheidung für die erstmalige Docetaxel-Gabe wird vom Arzt individuell aufgrund des jeweiligen Zustands und Prognose eines Patienten getroffen und ist damit nicht zufällig. Daraus resultiert eine informative Zensurierung der Patienten bzw. ein von weiteren unbekanntem Faktoren beeinflusster Zeitpunkt des Behandlungswechsels, die die Effektschätzer von randomisierter Behandlung und der Folgebehandlung bedeutsam verzerren können. Sofern einem Teil der Patienten aufgrund des möglichen Behandlungswechsels in den Studien Docetaxel vorenthalten wurde, ist dies durch die Sensitivitätsanalysen nicht berücksichtigt. Die präsentierten Sensitivitätsanalysen sind daher aufgrund des Studiendesigns und der jeweiligen Modellannahmen nicht geeignet, den Einfluss von Docetaxel oder den Behandlungseffekt durch Sipuleucel-T zweifelsfrei zu beurteilen.

Weiterhin ist, auch unter der Annahme, dass Sipuleucel-T einen Behandlungseffekt auf das Gesamtüberleben hat, unklar, welchen Stellenwert die abgewandelte Form des Sipuleucel-T (APC8015) hat. APC8015 wurde aus 2/3 der in den Leukapheresen entnommenen Zellen erstellt, nachdem diese Zellen zwischenzeitlich tiefgefroren waren. Es werden keine weiteren Informationen zu dieser abgewandelten Form des Sipuleucel-T vorgelegt. Es ist nicht auszuschließen, dass diese Behandlung im Kontrollarm den Effekt verzerrt.

Weitere Endpunkte (z.B. PFS, Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen) unterstützen in der Gesamtschau nicht den dargestellten Effekt für den Endpunkt Gesamtüberleben, da keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in anderen Endpunkten vorliegen. Daten zur Lebensqualität liegen nicht vor.

Für die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen ergab sich ein hohes Verzerrungspotenzial, da die Behandlung nach der Progression nicht mehr verblindet erfolgte und die unerwünschten Ereignissen nur bis zur Krankheitsprogression oder bis zur 16. Studienwoche vollständig erfasst wurden. Danach wurden lediglich die nach Ermessen des Prüfarztes im Zusammenhang mit der Behandlung stehenden Ereignisse dokumentiert. Allerdings ist zu vermuten, dass der Anteil der UE, die nach Progression, bzw. nach Woche 16 erfasst wurden, vergleichsweise gering ist und dass die meisten UE auf akute behandlungsbedingte Ereignisse zurückzuführen waren, sodass insgesamt nicht von einem relevanten Einfluss unterschiedlicher Beobachtungsdauern auf die Ergebnisse zu UE-Endpunkten ausgegangen wird.

Zusammenfassend wird aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials und den Unsicherheiten, trotz Vorliegens von 3 Studien, die Aussagesicherheit insgesamt als nicht ausreichend für einen "Hinweis" eingestuft. Es ergibt sich eine Wahrscheinlichkeit in Bezug auf einen Zusatznutzen von Sipuleucel-T im Vergleich zum abwartenden Vorgehen hinsichtlich des Gesamtüberlebens in der Kategorie „Anhaltspunkt“.

Befristung

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Sipuleucel-T findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs.3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Abs.1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt. Der Beschluss über die Nutzenbewertung ist eine Feststellung über die Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels im Sinne des § 12 SGB V. Maßstab für die Beurteilung der Zweckmäßigkeit einer medizinischen Intervention ist der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V. Unter Berücksichtigung der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum Versorgungsstandard des § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V setzt das im Regelfall voraus, dass über das Bestehen und das Ausmaß eines Zusatznutzens zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen gemacht werden können (vgl. zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V BSG, Urteil vom 01.03.2012 B 1 KR 7/10 R, Rn.65). Erforderlich ist dabei der Nachweis des Zusatznutzens in einer für die sichere Beurteilung ausreichenden Zahl von Behandlungsfällen auf der Grundlage wissenschaftlich einwandfrei geführter Statistiken über die Zahl der behandelten Fälle und die Therapierelevanz. Unter Anlegung dieses Maßstabes erweist sich das vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Erkenntnismaterial als nicht hinreichend. Um mit der erforderlichen Sicherheit feststellen zu können, dass der lediglich auf Anhaltspunkten beruhende Zusatznutzen von Sipuleucel-T im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als wissenschaftlich belegt angesehen werden kann, ist die Vorlage von weiterem wissenschaftlichen Erkenntnismaterial erforderlich. Es ist daher gerechtfertigt, den Beschluss zeitlich zu befristen bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse in Form einer wissenschaftlich einwandfrei geführten klinischen Studie vorliegen, die eine Bewertung ermöglichen, ob der Zusatznutzen dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Diese weiteren wissenschaftlichen Erkenntnisse sollen insbesondere belastbare Aussagen zum Gesamtüberleben, zur Morbidität und zur Lebensqualität möglich machen.

Hierfür wird insgesamt eine Frist von drei Jahren als angemessen erachtet. Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung von Sipuleucel-T 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 Sipuleucel-T 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. Eine Fristverlängerung kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung von drei Jahren nicht ausreichend ist.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung von Sipuleucel-T aus anderen Gründen zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

Der G-BA hält daher eine Befristung des Zusatznutzens bis zum 1. April 2018 für gerechtfertigt.

Ausmaß des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben sind nur mit Einschränkungen für die Nutzenbewertung interpretierbar. Während die Patienten in der IMPACT-Studie im Sipuleucel-T-Arm auf eine weitere Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes wechselten, haben die Patienten in der Scheinbehandlungsgruppe aller 3 Studien nach Progression überwiegend (ca. 67%) eine Behandlung mit APC8015 (Sipuleucel-T Analog) begonnen. Im Sipuleucel-T-Arm bestand die weitere Behandlung bei einem großen Teil der Patienten aus Docetaxel. Der Einsatz von Docetaxel erfolgte in der Kontrollgruppe im Median später als in der Interventionsgruppe. Auch erhielten die Patienten in der Sipuleucel-T-Gruppe häufiger eine Rescue-Therapie (inkl. Docetaxel). Die Größe eines Effektes konnte auf Basis der vom pU vorgelegten Informationen wegen Unsicherheiten aufgrund der beschriebenen Unterschiede zwischen den Gruppen bei den Post-Progressions-Therapien nicht eingeschätzt werden. Zu den Studien D9901 und D9902A lagen im Dossier keine detaillierten Informationen zu Folgetherapien vor.

Im Dossier wurde in der IMPACT-Studie eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von 4,1 Monaten beschrieben. (Mediane Zeit bis zum Ereignis im Sipuleucel-T-Arm 25,8 Monate [95 % KI 22,8; 27,7] und 21,7 Monate [95 % KI 17,7; 23,8] im Kontrollarm.) Auch in den Studien D9902A und D9901 zeigte sich ein Vorteil beim Gesamtüberleben in der Sipuleucel-T-Gruppe. Diese Zahlen sind aufgrund der beschriebenen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen und fehlenden Informationen zu Folgetherapien nicht mit der erforderlichen Validität verwertbar.

Um diese Unsicherheiten zu adressieren, legte der pU im Stellungnahmeverfahren weitere Informationen zu Folgetherapien in den Studien D9901 und D9902A vor, sowie verschiedene Sensitivitätsanalysen, in denen der Einfluss der Docetaxel-Gabe im Studienverlauf auf das Gesamtüberleben untersucht werden soll. Die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens basiert auf den entsprechenden Auswertungen zum Endpunkt Gesamtüberleben im Addendum zur Nutzenbewertung des IQWiG.

In Studie D9901 erhielten die Patienten der Kontrollgruppe im Gegensatz zur IMPACT-Studie Docetaxel früher und auch in größerer Häufigkeit. Die Angaben zur Studie D9902A lassen sich nicht abschließend beurteilen, da für ca. 12% der Patienten des Sipuleucel-T Arms keine Informationen zur Docetaxel-Behandlung vorlagen. Zusammenfassend bestätigt sich die in der Studie IMPACT angedeutete Benachteiligung hinsichtlich Zeitpunkt und Häufigkeit zumindest in der Studie D9901 nicht. Insgesamt lässt sich über die 3 Studien hinweg nicht sicher ausschließen, dass eine systematische Verzerrung hinsichtlich des Gesamtüberlebens zugunsten der Patienten des Sipuleucel-T-Arms aufgrund der erstmaligen Gabe von Docetaxel bestand.

Die vorgelegten Sensitivitätsanalysen zeigen insgesamt ein im Vergleich zur Primäranalyse konsistentes Bild. In der Gesamtschau der Analysen wird nicht davon ausgegangen, dass der in den Studien beobachtete Effekt allein durch eine unterschiedliche Gabe von Docetaxel zu erklären ist. Diese Interpretation beruht insbesondere auf der Sensitivitätsanalyse unter Annahme eines festen positiven Effektes von Docetaxel. Somit ist es unwahrscheinlich, dass kein Effekt auf das Gesamtüberleben durch Sipuleucel-T im Vergleich zur Scheinbehandlung besteht. Dennoch sind die vom pU vorgelegten Sensitivitätsanalysen Szenarien mit einer Unsicherheit behaftet. Wie oben beschrieben, können diese Analysen nicht alle durch das Design der Studien entstehenden Unsicherheiten aufgrund des erlaubten Behandlungswechsels von der Kontroll- auf die Prüfintervention adressieren. Die in den

Sensitivitätsanalysen verwendeten statistischen Modelle beruhen auf Annahmen, somit besteht ein hohes Verzerrungspotenzial.

Weil für die Effektschätzer aller Studien ein Einfluss durch Begleitbehandlungen nicht sicher auszuschließen ist, kann das Ausmaß des Effektes nicht abschließend bewertet werden und ist damit nicht quantifizierbar.

Morbidität

Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen

Für den Endpunkt Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen lagen in den 3 Studien IMPACT, D9901 und D9902A Daten für asymptomatische Patienten vor. Der Endpunkt war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten Identifizierung von krankheitsbedingten Schmerzen. Die Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Zur Erhebung des Endpunkts füllten die Patienten wöchentlich bis 4 Wochen nach Krankheitsprogression (Studien D9901 und D9902A) beziehungsweise bis zum Auftreten krankheitsbedingter Schmerzen (IMPACT-Studie) Protokolle aus, in denen die Schmerzstelle, die Analgetika-Einnahme sowie die Intensität des Schmerzes erfasst wurden. Nach der Progression wechselten mehr als 2 Drittel der Patienten von einer Scheinbehandlung zu einer Behandlung mit APC8015 (Sipuleucel-T Analog). Die Behandlung erfolgte dann nicht mehr verblindet. Die Entblindung der Patienten kann einen verzerrenden Einfluss auf diesen subjektiv zu bewertenden Endpunkt haben. Die Ergebnisse weisen daher ein hohes Verzerrungspotenzial auf. Weil der Zeitraum zwischen dem Eintritt der Progression und erstmaligen Schmerzen deutlich kleiner ist als der zwischen Progression und Tod (Mediane Zeit bis zum Einsetzen krankheitsbedingter Schmerzen in Monaten in den Studienarmen mit Scheinbehandlung: 4,0 Monate [IMPACT], 5,5 Monate [D9901], 7,8 Monate [D9902A]) und die erstmalige Docetaxelgabe mit hoher Wahrscheinlichkeit überwiegend erst nach dem Ereignis erfolgte, können diese Ergebnisse jedoch grundsätzlich für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Die Meta-Analyse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Ein Zusatznutzen von Sipuleucel-T im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (abwartendes Vorgehen) ist somit für diesen Endpunkt nicht belegt.

PFS

Für alle 3 Studien ist den Studienunterlagen zu entnehmen, dass kein statistisch signifikanter Unterschied bei der Krankheitsprogression in beiden Studienarmen zu sehen war. Mediane Zeit bis zum Eintritt der Progression (in Monaten, Intervention vs. Kontrolle): 3,4 vs. 3,3 (IMPACT), 2,7 vs. 2,3 (D9901), 2,5 vs. 2,3 (D9902A). Hazard Ratios (mit 95 %-Konfidenzintervallen): 0,94 (0,77; 1,15) (IMPACT); 1,45 (0,99; 2,11) (D9901); 1,09 (0,69; 1,70) (D9902A). Ein Zusatznutzen von Sipuleucel-T im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (abwartendes Vorgehen) ist somit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein patientenrelevanter Endpunkt im Rahmen der Nutzenbewertung. Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in den 3 Studien nicht erhoben. Ein Zusatznutzen von Sipuleucel-T im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (abwartendes Vorgehen) ist somit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Nebenwirkungen

Leukapherese-bedingte Nebenwirkungen (d. h. UE, die innerhalb eines Tages nach der Leukapherese auftraten) traten in allen 3 Studien in beiden Behandlungsgruppen gleichermaßen auf. In der IMPACT-Studie wiesen etwa 20% der Patienten beider Gruppen eine Zitrattoxizität auf. Diese Nebenwirkungen wären unter dem abwartenden Vorgehen nicht aufgetreten. Der Schaden von Sipuleucel-T im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (abwartendem Vorgehen) ist bezogen auf diese Ereignisse möglicherweise unterschätzt.

UE

Die Gesamtrate der UE wird nicht in die Bewertung eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind.

SUE

Für den Endpunkt SUE zeigte die Meta-Analyse der 3 Studien keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Ein größerer oder geringerer Schaden von Sipuleucel-T im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (abwartendes Vorgehen) ist daher für diesen Endpunkt nicht belegt.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigte sich in der Meta-Analyse der 3 Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den jeweiligen Behandlungsarmen. Ein größerer oder geringerer Schaden von Sipuleucel-T im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (abwartendes Vorgehen) ist daher für den Endpunkt nicht belegt.

Abbruch wegen UE

Ergebnisse zu Abbrüchen wegen UE lagen nur für die IMPACT-Studie vor, da die Erfassung laut Angaben des pU in den anderen beiden Studien unsystematisch war. Es zeigt sich in dieser Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Ein größerer oder geringerer Schaden von Sipuleucel-T im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (abwartendes Vorgehen) ist daher für den Endpunkt nicht belegt.

Weitere Nebenwirkungen

Zusätzlich wurden Fieber, Kopfschmerz und Schüttelfrost anhand auffälliger Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen identifiziert und in die Bewertung eingeschlossen.

Fieber

Für den Endpunkt Fieber zeigte sich in der Meta-Analyse eine bedeutsame Heterogenität. In allen 3 Studien zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zuungunsten von Sipuleucel-T, die Effekte waren somit deutlich gleichgerichtet. Für die 3 Studien lag jeweils ein endpunktbezogenes hohes Verzerrungspotenzial vor. Für diesen Endpunkt ergibt sich somit ein Hinweis auf einen größeren Schaden von Sipuleucel-T im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (abwartendes Vorgehen).

Kopfschmerz und Schüttelfrost

In der Meta-Analyse der 3 Studien IMPACT, D9901 und D9902A zeigte sich für die Endpunkte Kopfschmerz und Schüttelfrost ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Sipuleucel-T. Für alle 3 Studien lag endpunktbezogen ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Für diese Endpunkte ergibt sich somit ein Hinweis auf einen größeren Schaden von Sipuleucel-T im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (abwartendes Vorgehen).

Aus den Ergebnissen zu Fieber, Kopfschmerz und Schüttelfrost lässt sich ein Hinweis für einen größeren Schaden von Sipuleucel-T im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (abwartendes Vorgehen) ableiten. Dies führt in der Gesamtabwägung nicht zu einer Herabstufung des Zusatznutzens, da die Symptome Fieber, Kopfschmerzen und Schüttelfrost in der Regel nicht schwerwiegend und gut behandelbar sind.

FAZIT:

Für Patienten mit asymptomatischem oder minimal symptomatischem, metastasierendem (nicht viszeral), kastrationsresistentem Prostatakarzinom, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist, liegt in der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, sowie zu Nebenwirkungen ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für Sipuleucel-T im Vergleich zum abwartenden Vorgehen vor. Aufgrund der Unsicherheiten im Studiendesign lässt sich der Zusatznutzen in Bezug auf die Ergebnisse im Endpunkt Mortalität im Ausmaß nicht quantifizieren.

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 dem Beschluss die vom IQWiG in der Nutzenbewertung angegebenen Spanne von 13510 bis 25938 GKV-Versicherte in der Zielpopulation zugrunde. Bei der vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebene Spanne an Patientenzahlen (15000 bis 28800) ist von einer Überschätzung der Zielpopulation auszugehen, da für die Berechnung der Prävalenz auch die Patienten mit viszeraler Metastasierung berücksichtigt worden sind.

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 Provenge® (Wirkstoff: Sipuleucel-T) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. Januar 2015):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002513/WC500151099.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Sipuleucel-T soll nur durch in der Therapie von Patienten mit Prostatakarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Fachärzte für Urologie und weitere, an der Onkologie-

Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen. Die Therapie mit Sipuleucel-T sieht eine Leukapherese vor.

Die Anwendung sollte in einem klinischen Umfeld erfolgen, in dem Wiederbelebungsgeräte jederzeit zur Verfügung stehen.

Die Anwendung darf nur in geprüften Leukapheresezentren durchgeführt werden, in denen das medizinische Fachpersonal in der Anwendung von Sipuleucel-T geschult wurde. Weitere Details zur Schulung des medizinischen Fachpersonals finden sich in der Fachinformation.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2015).

Kosten der Arzneimittel:

Der Kostenangabe für Sipuleucel-T wird die entsprechend der Fachinformation für Provenge® (Stand: 6.9.2013) vorgegebene Anwendung von 3 Infusionen zugrunde gelegt. Im Beschluss ist der in der Lauer-Taxe als Apothekenabgabepreis (AVP) auf der Basis von Herstellerangaben ausgewiesene Preis angegeben.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie in Form einer konventionellen Androgendeprivationstherapie kann entweder mit einem LHRH-Agonisten oder einem GnRH-Antagonisten vorgenommen werden. Gegebenenfalls kann eine maximale Androgenblockade mit der zusätzlichen Gabe von nichtsteroidalen Antiandrogen erfolgen.

Als LHRH-Agonisten wurden folgende Wirkstoffe berücksichtigt: Leuprolin, Buserelin, Goserelin, Histrelin Triptorelin. Als GnRH-Antagonist ist derzeit nur Degarelix verfügbar. Da die verschiedenen Wirkstoffe in unterschiedlichen Dosierungen eingesetzt werden, ist eine Spanne für den Preis angegeben.

Bei der Berechnung der Therapiekosten für die maximale Androgenblockade mit einem nicht-steroidalen Antiandrogen wurden Bicalutamid und Flutamid berücksichtigt. Für beide Wirkstoffe bestehen jeweils Stufe I-Festbeträge.

Der Kostenangabe für die Behandlung mit Abirateronacetat wird die entsprechend der Fachinformation für Zytiga® (Stand: November 2014) empfohlene Dosierung von einmal täglich 1000 mg zugrunde gelegt. Die medizinische Kastration mit einem LHRH-Analogen soll während der Behandlung mit Abirateronacetat bei Patienten, die nicht chirurgisch kastriert sind, fortgeführt werden. Dies entspricht der Beibehaltung einer bestehenden konventionellen Androgendeprivation. Für die Begleitbehandlung mit Prednison oder Prednisolon wird die einmal tägliche Gabe von 10 mg zugrunde gelegt.

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke bzw. nach Stückzahl bei einzeln abgeteilten Darreichungsformen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Die Arzneimittelkosten werden 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. Bei der Kostenberechnung für Festbetragsarzneimittel wird standardmäßig, ausgehend vom Festbetrag, der Apothekenabschlag von 1,77 € und ein 10%iger Abschlag vom Herstellerabgabepreis nach §130a Abs. 3b SGB V abgezogen, auch wenn ggf. für manche festbetrags-geregelte Arzneimittel dieser Herstellerrabatt entfallen kann.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Als die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen werden 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 üblichen Aufwendungen im Verlauf einer Prostatakarzinom-Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

Da entsprechend der Angaben des pU die Kosten für die Leukapherese im Rahmen der Zulassung als ATMP (Advanced Therapy Medicinal Products, Arzneimittel für neuartige Therapien) in den Kosten inbegriffen sind, fallen diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel an.

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 19. August 2013 eingegangen am 22. August 2013 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. Oktober 2013 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 14. Oktober 2013 statt.

Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Sipuleucel-T ist der 1. Oktober 2014.

Ein Dossier zur formalen Vorprüfung nach 5. Kapitel § 11 VerfO wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer hat am 1. Oktober 2014 das Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA [fristgerecht] eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 2. Oktober 2014 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 Sipuleucel-T beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 23. Dezember 2014 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2015 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2015.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Februar 2015 statt.

Mit Schreiben vom 10. Februar 2015 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung des Endpunkts Gesamtüberleben beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 2. März 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 10. März 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. März 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. Oktober 2013	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	25. November 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	3. Februar 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Februar 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	17. Februar 2015 3. März 2015	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. März 2015	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. März 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. März 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken