

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 (neues Anwendungsgebiet: zur Behandlung von fortgeschrittenen Melanomen bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren)

Vom 2. August 2018

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ipilimumab (Yervoy®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	7
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	7
2.4	Therapiekosten	7
3.	Bürokratiekosten	10
4.	Verfahrensablauf	10

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden 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

Am 18. Januar 2018 hat Ipilimumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten. Ipilimumab ist nun auch zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei „Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und älter“ indiziert. Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 15. Februar 2018, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Ipilimumab mit dem neuen Anwendungsgebiet eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Mai 2018 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 des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung sowie 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 Ipilimumab nicht abgestellt.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10. Juli 2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Ipilimumab (Yervoy®) gemäß Fachinformation

Yervoy® ist als Monotherapie zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und älter indiziert (für weitere Informationen siehe Abschnitt 4.4).

(Stand: 31. Mai 2018)

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren und älter

Therapie nach Maßgabe des Arztes

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 dagegensprechen.

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. Zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren sind grundsätzlich die Wirkstoffe Dacarbazin und Lomustin zugelassen. In der Fachinformation von Detimedac® wird allerdings darauf hingewiesen, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Dacarbazin bei Kindern und Jugendlichen im Alter von < 15 Jahren bisher nicht erwiesen sei und deshalb eine Anwendung nicht empfohlen wird.

Die Wirkstoffe Cobimetinib, Dabrafenib, Nivolumab, Pembrolizumab, Talimogen laherparepvec, Trametinib und Vemurafenib sind explizit nur zur Behandlung erwachsener Patienten zugelassen.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht. Die Durchführung einer Strahlentherapie und/oder Tumorresektion als patientenindividuelle palliative Therapieoption bleibt davon unberührt.

zu 3. Beschlüsse über Nutzenbewertungen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet Melanom:

- Ipilimumab 2. August 2012
- Vemurafenib 6. März 2014
- Dabrafenib 3. April 2014
- Ipilimumab (nAWG: nicht vorbehandelte Patienten) 5. Juni 2014
- Nivolumab 7. Januar 2016
- Pembrolizumab 4. Februar 2016
- Dabrafenib (nAWG: in Kombination mit Trametinib) 17. März 2016
- Trametinib 17. März 2016
- Cobimetinib 2. Juni 2016
- Nivolumab (nAWG: in Kombination mit Ipilimumab) 15. Dezember 2016
- Talimogen laherparepvec 15. Dezember 2016
- Nivolumab (Fristablauf: in Kombination mit Ipilimumab): 7. Dezember 2017

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Die im Anwendungsgebiet relevanten Leitlinien stellen nicht gesondert auf die Behandlung jugendlicher Patienten ab. Übersichtsarbeiten, die Ergebnisse klinischer Studien in diesem Patientenkollektiv thematisieren, konnten ebenfalls nicht identifiziert werden.

Alle in aktuellen Leitlinien zur Behandlung fortgeschrittener Melanome vorrangig empfohlene Arzneimittel sind nur für Erwachsene zugelassen.

Bezogen auf den Indikationstext (Abschnitt 4.1) der Fachinformation, ist die Anwendung von Dacarbazin und Lomustin bei jugendlichen Patienten nicht ausgeschlossen. Beide Chemotherapeutika haben allerdings in der klinischen Versorgung bei Erwachsenen, insbesondere zur Primärtherapie des fortgeschrittenen Melanoms, keine Relevanz. Eine ähnliche Annahme kann trotz der limitierten Evidenz auch für jugendliche Patienten getroffen werden.

Es liegen Beschlüsse über Nutzenbewertungen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet Melanom vor. Allerdings sind die bewerteten Wirkstoffe ebenfalls nicht zur Behandlung jugendlicher Patienten zugelassen.

Im Stellungnahmeverfahren zur vorliegenden Nutzenbewertung wurde von Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis dargestellt, dass metastasierte

Melanome bei Jugendlichen pathophysiologisch mit entsprechenden Tumoren bei Erwachsenen vergleichbar seien. Da bisher keine größeren Studien zur systemischen Therapie bei Jugendlichen durchgeführt wurden, gebe es keine eigenen Standards für diese Patientengruppe. Die aktuellen Therapieoptionen leiteten sich demnach von Daten und Leitlinienempfehlungen zu erwachsenen Patienten ab. Nach Maßgabe des Arztes wären davon, insbesondere für die Erstlinientherapie, anti-PD-1-Antikörper und die Kombination aus jeweils einem BRAF- und einem MEK-Inhibitor mit umfasst.

In der Gesamtschau hat der G-BA auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse eine „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ als zweckmäßige Vergleichstherapie für Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen festgelegt.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ipilimumab als Monotherapie zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und älter wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

Begründung:

Für die jugendliche Zielpopulation liegen keine direkt vergleichenden Daten zu Ipilimumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Der pharmazeutische Unternehmer überträgt für die Ableitung des Zusatznutzens die Ergebnisse einer Studie mit Ipilimumab bei Erwachsenen (Studie CA184-169) auf die Zielpopulation der Jugendlichen. Für die Jugendlichen zieht er die einarmige Studie CA184-178 heran.

Vor dem Hintergrund der besonderen Versorgungssituation von jugendlichen Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen hat sich der G-BA mit der Fragestellung des Evidenztransfers befasst.

Bei der Studie CA184-169 handelt sich um eine randomisierte, doppelblinde kontrollierte Studie zum Vergleich von zwei verschiedenen Ipilimumab-Dosierungen (3 mg/kg Körpergewicht [KG] und 10 mg/kg KG). Die untersuchte Dosierung von 10 mg/kg KG ist in Deutschland nicht zugelassen. In die Studie wurden Erwachsene mit vorbehandeltem oder nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom der Stadien III oder IV eingeschlossen. Bei der Studie CA184-178 handelt es sich um eine einarmige, offene Studie mit Ipilimumab bei Jugendlichen (≥ 12 bis < 18 Jahre) mit vorbehandeltem oder nicht vorbehandeltem fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom der Stadien III oder IV. Es wurden insgesamt 12 Patienten im Alter zwischen 12 und 16 Jahren mit Ipilimumab behandelt; acht Patienten erhielten Ipilimumab in einer Dosierung von 10 mg/kg KG und vier Patienten wurden mit der in Deutschland zugelassenen Dosierung von 3 mg/kg KG behandelt.

Die vorgelegten Daten sind nicht geeignet einen Zusatznutzen von Ipilimumab für Jugendliche ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen Melanomen abzuleiten.

Für einen Evidenztransfer auf Jugendliche wäre es notwendig, dass Studien an Erwachsenen vergleichende Daten zwischen Ipilimumab (3 mg/kg KG) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Jugendliche (Therapie nach Maßgabe des Arztes) liefern.

Der pharmazeutische Unternehmer zieht jedoch zur Übertragung von Ergebnissen ausschließlich die Studie CA184-169 zum Vergleich zwei verschiedener Ipilimumab-Dosierungen (3 mg/kg KG versus 10 mg/kg KG) heran. Ein nachfolgender Transfer der vorgelegten Evidenz aus der Studie CA184-169 zur Ableitung eines Zusatznutzens bei Jugendlichen ist daher nicht möglich.

Nach Aussage von medizinischen Sachverständigen im Stellungnahmeverfahren zur vorliegenden Nutzenbewertung wird in der klinischen Versorgung, im Rahmen einer Therapie nach Maßgabe des Arztes, auch für jugendliche Patienten eine Behandlung mit Nivolumab oder Pembrolizumab in Betracht gezogen.

Kritisch anzumerken ist deshalb, dass in den Phase-III-Studien „Keynote-006“ und „Check-Mate-067“ eine deutliche Unterlegenheit der Ipilimumab-Monotherapie gegenüber den genannten anti-PD-1-Antikörpern bei Erwachsenen gezeigt wurde. Ipilimumab wird dementsprechend von aktuellen Leitlinien, insbesondere der deutschen S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms (Version 3.0 von April 2018), nicht mehr als Erstlinientherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms bei Erwachsenen empfohlen. Der Stellenwert von Ipilimumab nach Vorbehandlung mit einem anti-PD-1-Antikörper ist unklar.

Die Nutzenbewertung von Pembrolizumab auf Basis von Daten aus der Studie „Keynote-006“ ergab gegenüber Ipilimumab einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für erwachsene Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor (Beschluss vom 4. Februar 2016), insbesondere da eine moderate Verlängerung der Lebensdauer und eine relevante Vermeidung schwerwiegender/schwerer Nebenwirkungen erreicht wurden.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bestimmt der G-BA den Wirkstoff Ipilimumab nicht mehr als zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene (Beschluss über die Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vom 7. Dezember 2017).

Gesamtbewertung / Fazit

Für Ipilimumab als Monotherapie zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und älter ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ nicht belegt.

Ein Transfer der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Evidenz von Erwachsenen auf Jugendliche ist unter Berücksichtigung des aktuellen Standes der wissenschaftlichen Erkenntnis sowie aus methodischen Gründen nicht sachgerecht.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Zur Abschätzung der möglichen Patientenzahl führte der pharmazeutische Unternehmer eigene Berechnungen durch, denen verschiedene Auswertungen von Krebsregisterdaten zugrunde lagen. Außerdem hat er eine Schätzung der Patientenzahl vom Zentrum für Dermatatoonkologie Tübingen (ZDO) auf Basis der Daten des Zentralregisters Malignes Melanom (ZRMM) der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft durchführen lassen.

Auf dieser Grundlage gab der pharmazeutische Unternehmer eine Anzahl von ein bis zwei Patienten in der GKV-Zielpopulation an.

Insgesamt sind die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aufgrund der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zu Inzidenz und Prävalenz von fortgeschrittenen Melanomen bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit Unsicherheit behaftet. Trotz einer möglichen Unterschätzung deuten die verfügbaren Daten aber auf eine geringe Patientenzahl hin.

Im Stellungnahmeverfahren zur vorliegenden Nutzenbewertung wurde von Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis dargestellt, dass in Deutschland nach Daten aus dem Register für Seltene Erkrankungen in der Pädiatrie (STEP) mit weniger als fünf Patienten pro Jahr zu rechnen sei.

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 Yervoy® (Wirkstoff: Ipilimumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Juli 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002213/WC500109299.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Ipilimumab muss durch einen auf dem Gebiet der Onkologie und in der Therapie von Patienten mit Melanomen erfahrenen Facharzt erfolgen (Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Facharzt/Fachärztin für Haut- und Geschlechtskrankheiten sowie weitere an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte aus anderen Fachgruppen).

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) soll der pharmazeutische Unternehmer sicherstellen, dass alle Ärzte, die Yervoy® verschreiben, über folgende Materialien verfügen:

- Informationsbroschüre für den Arzt mit häufig gestellten Fragen
- Informationsbroschüre für den Patienten einschließlich Patientenkarte

Patienten, die mit Yervoy® behandelt werden, ist die Informationsbroschüre einschließlich Patientenkarte auszuhändigen und sie müssen über die Risiken einer Therapie mit Yervoy® sowie über die Hauptsymptome von immunvermittelten Nebenwirkungen informiert werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2018).

Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Die Evidenz für Behandlungsoptionen von Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen ist limitiert.

Es kann keine Empfehlung für die im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel abgeleitet werden. Die Behandlung erfolgt nach Maßgabe des Arztes. Zu berücksichtigen sind hierbei auch Wirkstoffe, die von Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis im Stellungnahmeverfahren diskutiert wurden und die sich auch in der Begründung für die zweckmäßige Vergleichstherapie wiederfinden.

Vor diesem Hintergrund hält es der G-BA nicht für sachgerecht, die Jahrestherapiekosten auf Basis der Kosten der zugelassenen Arzneimittel Dacarbazin und Lomustin zu berechnen und stellt fest, dass die Therapiekosten patientenindividuell unterschiedlich sind.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ipilimumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
patientenindividuell unterschiedlich				

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichtes (KG) wurde das durchschnittliche Körpergewicht von Jugendliche im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahre in Deutschland unter der Verwendung von Daten der Gesundheitsberichtserstattung des Bundes (GBE-Bund), die auf dem Mikrozensus 2013 basieren, zugrunde gelegt (58,4 kg).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Ipilimumab	3 mg/kg KG	175,2 mg	1 x 200 mg	4	4 Dfl. mit 200 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
patientenindividuell unterschiedlich					

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ipilimumab	15 658,95 € ² 200 mg, 1 Durchstechflasche	14 766,17 € [1,77 € ³ ; 891,01 € ⁴]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
patientenindividuell unterschiedlich		

Stand Lauer-Tab: 15. Juli 2018

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es 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, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

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.

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, (3) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € jeweils pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe sowie die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

² Taxe-Verkaufspreis (zusammengesetzt aus dem Erstattungsbetrag zuzüglich der Großhandels- und Apothekenzuschläge und der Mehrwertsteuer)

³ Rabatt nach § 130 SGB V

⁴ Rabatt nach § 130a SGB V

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 26. Juni 2017 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 22. August 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 23. August 2017 statt.

Am 15. Februar 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Verfo, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ipilimumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. Februar 2018 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 11. Mai 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Mai 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Juni 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 25. Juni 2018 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 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. August 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	22. August 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	19. Juni 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	25. Juni 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	3. Juli 2018 17. Juli 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. Juli 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. August 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. August 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken