

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 – Vismodegib

Vom 4. August 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. August 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 21. Juli 2016 (BAnz AT 18.08.2016 B2), wie folgt zu ändern:

I. Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Vismodegib in der Fassung des Beschlusses vom 6. Februar 2014 (BAnz AT 27. Februar 2014) werden aufgehoben.
2. Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Vismodegib wie folgt ergänzt:

Vismodegib

Beschluss vom: 4. August 2016
In Kraft getreten am: 4. August 2016
BAnz AT 18.08.2016 B2

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 12. Juli 2013):

Erivedge wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit:

- symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom
- lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
--

a) Erwachsene Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Best-Supportive-Care, ggf. unter Einbeziehung einer Operation oder Strahlentherapie

Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, für die weder eine Operation noch eine Strahlentherapie geeignet ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Best-Supportive-Care

Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

a) Erwachsene Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

b) Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, für die weder eine Operation noch eine Strahlentherapie geeignet ist

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Studie ERIVANCE, Patientenpopulation mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom:

Vismodegib ERIVANCE-Studie		
Mortalität		
Gesamtüberleben ^{1,9}		
<i>Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010</i>		
N = 71 ²	Anzahl der verstorbenen Patienten, n = 9 (12,7 %); medianes Gesamtüberleben: nicht erreicht	
<i>Datenschnitt 30. Mai 2013 (30-Monats-Update)</i>		
N = 71	Anzahl der verstorbenen Patienten, n = 16 (22,5 %); medianes Gesamtüberleben: nicht erreicht	
Morbidität		
Objektive Ansprechrate ³ (Anteil der Patienten, die im Beobachtungszeitraum eine vollständige oder teilweise Remission erreicht haben)		
<i>Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010</i> ⁹		
N = 71	n = 27 ^{4,5} (38,0 %); [95 %-KI] = [26,9; 50,3]	
<i>Charakterisierung der Patienten nach Läsionsgröße</i> ¹⁰		
	Gesamte Studienpopulation N	Patienten mit klinischem Ansprechen n (%)
<i>Alle Läsionen</i>		
Anzahl der Patienten	63	22 (35 %) ⁴
Anzahl der Läsionen (N _L)	116	44
<i>Patienten mit mindestens einer Zielläsion > 50 mm im längsten Durchmesser</i>		
Anzahl der Patienten	24	6 (25 %)
Anzahl der Läsionen (N _L)	42	10
<i>Patienten, bei denen alle Zielläsionen im längsten Durchmesser kleiner als 50 mm waren</i>		
Anzahl der Patienten	34	16 (47 %)
Anzahl der Läsionen (N _L)	67	34
<i>Charakterisierung des klinischen Ansprechens nach Läsionsgröße</i> ¹⁰		
Art des klinischen Ansprechens n	IRF-Einstufung n	
<i>Patienten mit mindestens einer Zielläsion > 50 mm im längsten Durchmesser</i>		
Komplette Remission der Läsion(en) um 100 % und Elimination der Ulzeration(en)		

Vismodegib ERIVANCE-Studie	
n = 1	CR: n = 4 PR: n = 2
Deutliche, unvollständige Reduktion der Läsion(en) um mindestens 30 % und < 100 % und Elimination der Ulzeration(en)	
n = 0	
Deutliche, unvollständige Reduktion der Läsion(en), aber fortbestehende Ulzeration(en) <i>oder</i> keine/ geringe Reduktion der Läsion(en) um < 30 %, aber Elimination der Ulzeration(en)	
n = 5	
<i>Patienten, bei denen alle Zielläsionen im längsten Durchmesser < 50 mm waren</i>	
Komplette Remission der Läsion(en) um 100 % und Elimination der Ulzeration(en)	CR: n = 8 PR: n = 8
n = 3	
Deutliche, unvollständige Reduktion der Läsion(en) um mindestens 30 % und < 100 % und Elimination der Ulzeration(en)	
n = 7	
Deutliche, unvollständige Reduktion der Läsion(en), aber fortbestehende Ulzeration(en) <i>oder</i> keine/ geringe Reduktion der Läsion(en) um < 30 %, aber Elimination der Ulzeration(en)	
n = 6	
<i>Datenschnitt 29. November 2012 (24-Monats-Update) ^{8,9}</i>	
N = 71	n = 30 ⁵ (42,3 %); [95 %-KI] = [35,5; 60,6]
Komplette Remission ⁹ (Anteil der Patienten mit vollständiger Remission innerhalb des Beobachtungszeitraums)	
<i>Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010</i>	
N = 71	n = 13 ⁵ (18,3 %); [95 %-KI] = [10,1; 29,3]
<i>Datenschnitt 29. November 2012 (24-Monats-Update)</i>	
N = 71	n = 14 ⁵ (19,7 %); [95 %-KI] = n.a.
Lebensqualität ^{6,9}	
<i>Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010</i>	
SF-36 MCS	

Vismodegib ERIVANCE-Studie			
Abweichung zum Ausgangswert nach 12 Wochen		Abweichung zum Ausgangswert nach 24 Wochen	
N = 54	1,2 (StD 9,10); [95 %-KI] = [-1,2; 3,7]	N = 51	1,0 (StD 9,66); [95 %-KI] = [-1,7; 3,7]
SF-36 PCS			
Abweichung zum Ausgangswert nach 12 Wochen		Abweichung zum Ausgangswert nach 24 Wochen	
N = 54	-1,9 (StD 6,98); [95 %-KI] = [-3,8; 0,0]	N = 51	-2,6 (StD 8,15); [95 %-KI] = [-4,9; -0,3]
<i>Datenschnitt 28. November 2011 (12-Monats-Update) ⁷</i>			
SF-36 MCS			
Abweichung zum Ausgangswert nach 12 Wochen		Abweichung zum Ausgangswert nach 24 Wochen	
N = 54	1,25 (StD 9,10)	N = 51	0,97 (StD 9,66)
SF-36 PCS			
Abweichung zum Ausgangswert nach 12 Wochen		Abweichung zum Ausgangswert nach 24 Wochen	
N = 54	-1,87 (StD 6,98)	N = 51	-2,58 (StD 8,15)
Nebenwirkungen ⁹			
UE			
<i>Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010</i>			
N = 71	n = 71 (100 %)		
<i>Datenschnitt 30. Mai 2013 (30-Monats-Update)</i>			
N = 71	n = 71 (100 %)		
SUE			
<i>Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010</i>			
N = 71	n = 19 (26,8 %)		
<i>Datenschnitt 30. Mai 2013 (30-Monats-Update)</i>			
N = 71	n = 28 (39,4 %)		
UE mit einem CTCAE-Grad \geq 3 (3 - 5)			
<i>Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010</i>			
N = 71	n = 33 (46,5 %)		
<i>Datenschnitt 30. Mai 2013 (30-Monats-Update)</i>			
N = 71	n = 43 (60,6 %)		

Vismodegib ERIVANCE-Studie	
UE mit einem CTCAE-Grad 3	
<i>Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010</i>	
N = 71	n = 20 (28,2 %)
<i>Datenschnitt 30. Mai 2013 (30-Monats-Update)</i>	
N = 71	n = 25 (35,2 %)
UE mit einem CTCAE-Grad 4	
<i>Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010</i>	
N = 71	n = 7 (9,9 %)
<i>Datenschnitt 30. Mai 2013 (30-Monats-Update)</i>	
N = 71	n = 11 (15,5 %)
UE mit einem CTCAE-Grad 5	
<i>Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010</i>	
N = 71	n = 6 (8,5 %)
<i>Datenschnitt 30. Mai 2013 (30-Monats-Update)</i>	
N = 71	n = 7 (9,9 %)
Therapieabbrüche aufgrund UE	
<i>Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010</i>	
N = 71	n = 11 (15,5 %)
<i>Datenschnitt 30. Mai 2013 (30-Monats-Update)</i>	
N = 71	n = 18 (25,4 %)
UE, die sich durch den Hedgehog-Signalweg erklären lassen	
Haarausfall	
<i>Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010</i>	
N = 71	n = 47 (66,2 %)
<i>Datenschnitt 30. Mai 2013 (30-Monats-Update)</i>	
N = 71	n = 47 (66,2 %)
Geschmacksstörungen	
<i>Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010</i>	
N = 71	n = 32 (45,1 %)
<i>Datenschnitt 30. Mai 2013 (30-Monats-Update)</i>	
N = 71	n = 35 (49,3 %)

Vismodegib ERIVANCE-Studie	
Muskelspasmen	
<i>Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010</i>	
N = 71	n = 50 (70,4 %)
<i>Datenschnitt 30. Mai 2013 (30-Monats-Update)</i>	
N = 71	n = 52 (73,2 %)
Gastrointestinale UE	
Übelkeit	
<i>Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010</i>	
N = 71	n = 23 (32,4 %)
<i>Datenschnitt 30. Mai 2013 (30-Monats-Update)</i>	
N = 71	n = 23 (32,4 %)
Diarrhoe	
<i>Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010</i>	
N = 71	n = 16 (22,5 %)
<i>Datenschnitt 30. Mai 2013 (30-Monats-Update)</i>	
N = 71	n = 19 (26,8 %)
Obstipation	
<i>Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010</i>	
N = 71	n = 11 (15,5 %)
<i>Datenschnitt 30. Mai 2013 (30-Monats-Update)</i>	
N = 71	n = 13 (18,3 %)
Erbrechen	
<i>Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010</i>	
N = 71	n = 10 (14,1 %)
<i>Datenschnitt 30. Mai 2013 (30-Monats-Update)</i>	
N = 71	n = 11 (15,5 %)
Sonstige UE	
Appetitlosigkeit	
<i>Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010</i>	
N = 71	n = 16 (22,5 %)
<i>Datenschnitt 30. Mai 2013 (30-Monats-Update)</i>	
N = 71	n = 18 (25,4 %)

Vismodegib ERIVANCE-Studie	
Gewichtsverlust	
<i>Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010</i>	
N = 71	n = 35 (49,3 %)
<i>Datenschnitt 30. Mai 2013 (30-Monats-Update)</i>	
N = 71	n = 39 (54,9 %)
Fatigue	
<i>Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010</i>	
N = 71	n = 23 (32,4 %)
<i>Datenschnitt 30. Mai 2013 (30-Monats-Update)</i>	
N = 71	n = 31 (43,7 %)
Husten	
<i>Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010</i>	
N = 71	n = 8 (11,3 %)
<i>Datenschnitt 30. Mai 2013 (30-Monats-Update)</i>	
N = 71	n = 11 (15,5 %)
Neoplasien/ Plattenepithelkarzinome	
<i>Final-konfirmatorischer Datenschnitt 26. November 2010</i>	
N = 71	n = 17 (23,9 %)/ n = 9 (12,7 %)
<i>Datenschnitt 30. Mai 2013 (30-Monats-Update)</i>	
N = 71	n = 19 (26,8 %)/ n = 9 (12,7 %)
<p>1 Medianes Gesamtüberleben (in Monaten): Schätzung mittels Kaplan-Meier-Methodik.</p> <p>2 Rekrutierte Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom. Alle diese Patienten wurden auch behandelt („All-treated Population“).</p> <p>3 Nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers liegen die IRF-bewerteten Einzeldaten des kombinierten Endpunktes „Objektive Ansprechrate“ nur zum Zeitpunkt des final-konfirmatorischen Datenschnittes vom 26. November 2010, jedoch für keines der sechs Updates vor.</p> <p>4 5 der 27 vom IRF als Responder eingestuft Patienten zeigten ein Ansprechen auf Basis radiographischer Kriterien. Daher verbleiben von den 27 Respondern 22 Patienten mit klinischem Ansprechen.</p> <p>5 Ansprechrate entnommen der Efficacy-Evaluable-Population, da nur für diese Patienten ein BCC zu Baseline durch einen unabhängigen Pathologen bzw. laut Archivbiopsie bestätigt wurde.</p> <p>6 Abweichungen zum Ausgangswert derjenigen Patienten, die auch für die Berechnung zum Beobachtungszeitpunkt betrachtet wurden. Zu Studienende (Auswertungen nach Woche 24, patientenindividuell sind die Zeitpunkte für das Studienende unterschiedlich) war die Rücklaufquote zu gering für eine valide Auswertung.</p> <p>7 Zum 30-Monats-Update (30. Mai 2013) lagen keine Daten zur Lebensqualität vor.</p> <p>8 Nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers wurde zum 30-Monats-Update keine IRF-Bewertung vorgenommen.</p>	
<u>Quellen</u>	

Vismodegib ERIVANCE-Studie

9 Daten aus Modul 4 des pharmazeutischen Unternehmers vom 12.02.2016.

10 Daten aus dem Addendum des IQWiG vom 15.07.2016.

Verwendete Abkürzungen:

CR: komplettes Ansprechen; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IRF: Independent Review Facility (unabhängige Beurteilungsinstanz); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Auswertung; N_L: Anzahl der Läsionen in der Auswertung; n.a.: nicht verfügbar; PR: partielles Ansprechen; SF-36 PCS: SF-36 Physical Health Score (unspezifischer Gesundheitsfragebogen SF-36 in der Dimension der körperlichen Gesundheit); SF-36 MCS: SF-36 Mental Health Score (unspezifischer Gesundheitsfragebogen SF-36 in der Dimension der psychischen Gesundheit); StD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

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

- a) Erwachsene Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom
ca. 15 Patienten
- b) Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, für die weder eine Operation noch eine Strahlentherapie geeignet ist
ca. 280 Patienten

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 Erivedge® (Wirkstoff: Vismodegib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 16. Juni 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002602/WC500146817.pdf

Die Abwägung der Möglichkeit einer Operation, Strahlentherapie oder Behandlung mit Vismodegib sollte interdisziplinär erfolgen unter Einbeziehung von Fachärzten aus den Fachrichtungen der Chirurgie, der Strahlentherapie, der Haut- und Geschlechtskrankheiten, der Inneren Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie je nach Lokalisation ggf. von Fachärzten aus weiteren Fachrichtungen.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Vismodegib soll nur durch einen in der Therapie von Patienten mit Basalzellkarzinomen erfahrenen Facharzt erfolgen (Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie Facharzt/Fachärztin für Haut- und Geschlechtskrankheiten und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen).

Vismodegib wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat weitere Datenerhebungen hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit insbesondere für Patienten mit metastasiertem Basalzellkarzinom für erforderlich gehalten (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002602/WC500146820.pdf) und wird gegebenenfalls die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisieren. Folglich ist diesbezüglich insbesondere der Stand der Fachinformation auf Aktualität zu überprüfen und Änderungen sind entsprechend zu berücksichtigen.

Entsprechend der Anforderungen an die Aktivitäten zur Risikominimierung im EPAR (European Public Assessment Report) muss vom pharmazeutischen Unternehmer den Ärzten ein Informationspaket zur Verfügung gestellt werden, das Informationen zur Sicherheit und zu Vorsichtsmaßnahmen aufgrund des teratogenen Potentials enthält. Zudem ist jedem Patienten Informationsmaterial sowie eine Patientenkarte, in der die einzuhaltenden Maßnahmen zusammengefasst sind, zu übergeben.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

a) Erwachsene Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom

und

b) Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, für die weder eine Operation noch eine Strahlentherapie geeignet ist

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Vismodegib	68003,80 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.07.2016)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 4. August 2016 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 4. August 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken