



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 - Vemurafenib

Vom 6. September 2012

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 6. September 2012 beschlossen, die Richtlinie über die Versorgung 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 T. Monat JJJJ (BAnz AT tt.mm.jjjj Bx), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Vemurafenib wie folgt ergänzt:

Beschluss wurde aufgehoben

Vemurafenib

Beschluss vom: 6. September 2012

In Kraft getreten am:

BAnz. [] Nr. [..] ; tt.mm.jjjj, S.[..]

Zugelassenes Anwendungsgebiet

Vemurafenib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom ist Dacarbazin.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Dacarbazin:

Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

	Effektschätzer [95%-KI], Vemurafenib vs. Dacarbazin	Quantil der Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil, absolute Differenz ²	p-Wert
Mortalität			
1. Datenschnitt (30.12.2010)			
Gesamtüberleben (Median in Monaten)	HR 0,37 [0,26; 0,55]	9,23 vs. 7,75, AD = 1,5 Monate	< 0,001
2. Datenschnitt (31.03.2011)			
ohne Zensierung der Cross-Over-Patienten	HR 0,47 [0,35; 0,62]	nicht erreicht vs. 8,80	< 0,001
mit Zensierung der Cross-Over-Patienten	HR 0,44 [0,33; 0,59]	nicht erreicht vs. 7,89	< 0,001
3. Datenschnitt (03.10.2011)			
ohne Zensierung der Cross-Over-Patienten	HR 0,67 [0,54; 0,84]	13,2 vs. 9,9, AD = 3,3 Monate	< 0,001
mit Zensierung der Cross-Over-Patienten	HR 0,62 [0,49; 0,77]	13,2 vs. 9,6, AD = 3,6 Monate	< 0,001

	Effektschätzer [95%-KI], Vemurafenib vs. Dacarbazin	Quantil der Zeit bis zum Ereignis bzw. Ereignisanteil, absolute Differenz ²	p-Wert
Morbidität			
Schmerz (VAS) ^{3,4}	Gruppenunterschied: - 0,39		0,235
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
FACT-M ⁴ Gesamtscore	Eine valide Gesamtauswertung für den Gesamtscore wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt.		
Unerwünschte Ereignisse⁵			
UE	RR 1,08 [1,04; 1,13]	97,0 % vs. 89,7 %	< 0,001
UE der CTCAE-Grade ≥ 3	RR 1,64 [1,33; 2,01]	50 % vs. 30,5 %	< 0,001
SUE	RR 2,05 [1,51; 2,79]	32,7 % vs. 16,0 %	< 0,001
Abbruch wegen UE	RR 1,33 [0,66; 2,69]	5,7 % vs. 4,3 %	0,446
Häufige UE bzw. UE von besonderem Interesse			
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, Obstipation)	RR 0,98 [0,87; 1,11]	63 % vs. 65 %	0,783
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (Ausschlag, Alopezie, Lichtempfindlichkeitsreaktionen, Pruritus, Hyperkeratose)	RR 4,78 [3,74; 6,11]	90 % vs. 19 %	< 0,001
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Arthralgie)	RR 2,82 [2,26; 3,52]	67 % vs. 24 %	< 0,001
Erkrankungen des Nervensystems (Kopfschmerzen)	RR 1,90 [1,50; 2,42]	45 % vs. 24 %	< 0,001
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen; Hautpapillome, kutanes Plattenepithelkarzinom, Keratoakanthom, Seborrhoische Keratose)	RR 4,83 [3,26; 7,17]	43 % vs. 9 %	< 0,001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	RR 1,88 [1,29; 2,75]	22 % vs. 12 %	< 0,001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie)	RR 0,53 [0,35; 0,80]	10 % vs. 18 %	0,002

Verwendete Abkürzungen: AD = absolute Differenz, CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, FACT-M = Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma, HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, RR = Relatives Risiko, (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis, VAS = Visuelle Analogskala

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG A12-08 zu Vemurafenib.

² Absolute Differenz; Angabe nur bei signifikanten Unterschieden.

³ Gruppenunterschied der mittleren Änderung auf der Schmerzskala.

⁴ Bis Zyklus 6 (ca. 15 Wochen seit Behandlungsbeginn).

⁵ Angegeben als Anzahl der Patienten mit mindestens einer entsprechenden UE.

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

Zielpopulation: ca. 1400 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 Zelboraf® (Wirkstoff: Vemurafenib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 07.08.2012):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002409/WC500124317.pdf

Aufgrund der für Vemurafenib in der Fachinformation vorgeschriebenen umfangreichen besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen, die unerwünschte Reaktionen an verschiedenen Organsystemen betreffen (Überempfindlichkeitsreaktionen, dermatologische Reaktionen, kardiologische Reaktionen, ophthalmologische Reaktionen, Auftreten von kutanen und nicht-kutanen Plattenepithelkarzinomen und neuen primären Melanomen, Leberschädigungen und -funktionsstörungen, Nierenfunktionsstörungen sowie Lichtempfindlichkeit), soll bei der Behandlung mit Vemurafenib durch den behandelnden Arzt eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit und Mitbetreuung mit weiteren Fachärzten koordiniert werden.

Bevor mit der Anwendung von Vemurafenib begonnen wird, muss bei den Patienten ein bestätigter BRAF-V600-Mutation-positiver Tumorstatus vorliegen. Der Nachweis dieser Mutation muss durch einen validierten, hochsensitiven Test erfolgen.

In der BRIM3-Studie wurden vorwiegend Patienten mit BRAF-V600E-Mutation untersucht. Für Patienten mit BRAF-V600-nicht-E-Mutation liegen bislang nur unzureichend Daten vor.

Des Weiteren wurden in der Studie BRIM3 gemäß den Einschlusskriterien nur nicht mit einer Chemotherapie vorbehandelte Patienten mit metastasiertem Melanom (nicht resezierbares Stadium IIIC oder Stadium IV gemäß der American Joint Committee on Cancer (AJCC)-Klassifikation) untersucht. Bereits chemotherapeutisch vorbehandelte Patienten, Patienten mit nicht-resezierbaren Melanomen der Stadien I bis IIIb sowie Patienten mit metastasierten aber resezierbaren Melanomen wurden nicht untersucht.

Für Patienten mit R0-reseziertem Primärtumor und resezierbaren solitären Metastasen kommt grundsätzlich eine Therapieoption mit kurativer Zielsetzung infrage.

Die genannten Patientengruppen sind vom zugelassenen Anwendungsgebiet umfasst. Da diese jedoch in der Studie BRIM3 nicht bzw. nur unzureichend untersucht wurden, liegen keine ausreichenden Daten zur Beurteilung von Vemurafenib für diese Patienten vor.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Vemurafenib	kontinuierlich, 2 x 960 mg täglich	kontinuierlich	365	365
Dacarbazin	alle 3 Wochen, 1 x 1890 mg	17 Zyklen ¹	1	17

¹ Rechnerisch auf ein Jahr standardisiert.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
Vemurafenib	240 mg	56 Tabletten	2920 Tabletten
Dacarbazin	1000 mg	1000 mg	34 Packungen

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Vemurafenib	2888,20 €	2516,55 € [2,05 € ¹ ; 369,60 € ²]
Dacarbazin	179,29 €	122,95 € [2,05 € ¹ ; 54,29 € ²]

¹ Rabatt nach § 130 SGB V.

² Rabatt nach § 130a SGB V.

Stand Lauer-Steuer: 15. Juli 2012

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen			
	Bezeichnung	Häufigkeit	Anzahl pro Patient / Jahr	Kosten pro Einheit
Vemurafenib	Mutationstest	einmalig	2 ¹	ca. 50 € ²

¹ Etwa 50 % der Melanome sind BRAFV600-Mutation-positiv, daher sind zur Identifizierung eines Vemurafenib-Patienten durchschnittlich zwei Mutationstests notwendig.

² Eine spezifische Gebührenordnungsposition für die BRAF-Mutation-Testung liegt derzeit nicht vor; die Bezifferung erfolgt daher näherungsweise analog der bestehenden EBM-Ziffern zur humangenetischen Testung.

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
zu bewertendes Arzneimittel	
Vemurafenib zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	131.220,12 € ca. 100 €
zweckmäßige Vergleichstherapie	
Dacarbazin	4.180,30 €

II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses am 6. September 2012 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 6. September 2013 befristet.

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

Berlin, den 6. September 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken