

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. März 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 6. März 2014 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 6. Februar 2014 (BAnz AT 27.02.2014 B3), wie folgt zu ändern:

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

Vemurafenib

Beschluss vom: 6. März 2014

In Kraft getreten am: TT. MM JJJJ

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Vemurafenib (Zelboraf®) 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 (BRIM3) nach Endpunkten:

Endpunktkategorie Endpunkt	Vemurafenib		Dacarbazin		Vemurafenib vs. Dacarbazin
	N	Mediane Überlebenszeit [95 %-KI]	N	Mediane Überlebenszeit [95 %-KI]	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
Mortalität					
1. Datenschnitt (30.12.2010) ¹					
Gesamtüberleben - Gesamtpopulation	336	9,23 [8,05; n.e.]	336	7,75 [6,28; 10,28]	HR: 0,37 [0,26; 0,55] <0,001
2. Datenschnitt (31.03.2011) ¹					
Gesamtüberleben - Gesamtpopulation	337	n.e. ² [9,59; n.e.]	338	8,80 [7,33; 10,28]	HR: 0,47 [0,35; 0,62] <0,001

¹ Daten aus: IQWiG Dossierbewertung A12-08 Tabelle 9

² Medianes Überleben nicht erreicht

Mit Zensierung der „cross-over“-Patienten ³ (n=50) ⁴	337	n.e. ² [9,59; n.e.]	338	7,89 [7,26; 9,63]	HR: 0,44 [0,33; 0,59] <0,001
3. Datenschnitt (03.10.2011) ¹					
Gesamtüberleben - Gesamtpopulation	337	13,2 [12,0; 15,0]	338	9,9 [9,1; 12,2]	HR: 0,67 [0,54; 0,84] <0,001
Mit Zensierung der „cross-over“-Patienten ³ (n=81) ⁴	337	13,2 [12,0; 15,0]	338	9,6 [7,9; 11,8]	HR: 0,62 [0,49; 0,77] <0,001
4. Datenschnitt (01.02.2012) ⁴					
Gesamtüberleben - Gesamtpopulation	337	13,57 [12,02; 15,24]	338	10,28 [9,07; 12,81]	HR: 0,76 [0,63; 0,93] 0,007
Mit Zensierung der „cross-over“-Patienten ³ (n=83)	337	13,57 [12,02; 15,24]	338	9,72 [7,92; 12,81]	HR: 0,70 [0,57; 0,87] <0,001
5. Datenschnitt (20.12.2012) ⁴					
Gesamtüberleben - Gesamtpopulation	337	13,63 [12,02; 15,34]	338	10,28 [9,07; 12,81]	HR: 0,79 [0,66; 0,95] 0,0099
Mit Zensierung der „cross-over“-Patienten ³ (n=84)	337	13,63 [12,02; 15,34]	338	9,72 [7,92; 12,81]	HR: 0,78 [0,64; 0,94] 0,0101

Endpunktkategorie Endpunkt	Vemurafenib		Dacarbazin		Vemurafenib vs. Dacarbazin
Morbidität					
	N	Score zu Studienbeginn [SE]	N	Score zu Studienbeginn [SE]	Gruppenunterschied Effekt [SE] p-Wert
Schmerz (VAS) ^{5,6,7}	319	2,2 [0,1]	264	2,4 [0,2]	-0,39 [0,33] 0,235
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
FACT-M Gesamtscore ^{5,6}	Es wurde vom pharmazeutischen Unternehmer eine nicht validierte verkürzte Version des FACT-M verwendet. Der daraus errechnete Gesamtscore wird deshalb im vorliegenden Beschluss nicht dargestellt.				

³ Der Wechsel in den Vemurafenib-Arm („cross-over“) war nach dem 1. Datenschnitt erlaubt

⁴ Daten aus Dossier: 2013-09-15-D-074 4.3.1.3.1 Gesamtüberleben - RCT

⁵ Daten aus: IQWiG Dossierbewertung A12-08 Tabelle 10

⁶ Bewertung erfolgte bis zum 6. Zyklus Dacarbazin

⁷ Gruppenunterschied der mittleren Änderung auf der Schmerzskala

Endpunktkategorie Endpunkt	Vemurafenib		Dacarbazin		Vemurafenib vs. Dacarbazin
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (nicht zeitadjustiert für die Therapiedauer)					
	N	Patienten mit Ereignissen n (%) ⁸	N	Patienten mit Ereignissen n (%) ⁸	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert
1. Datenschnitt (30.12.2010) ⁹					
UEs gesamt	336	326 (97)	282	253 (90)	1,08 [1,00; 1,13] <0,001
CTCAE-Grad ≥ 3	336	168 (50)	282	86 (30)	1,64 [1,33; 2,01] <0,001
Schwerwiegende UE	336	110 (33)	282	45 (16)	2,05 [1,51; 2,79] <0,001
Therapieabbrüche aufgrund von UE	336	19 (6)	282	12 (4) ¹⁰	1,33 [0,66; 2,69] 0,446
Häufige UEs					
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	336	213 (63)	282	182 (65)	0,98 [0,87; 1,11] 0,783
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes (Ausschlag, Alopezie, Photo- sensibilität, Pruritus, Hyperkeratose)	336	302 (90)	282	53 (19)	4,78 [3,74; 6,11] <0,001
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten)	336	225 (67)	282	67 (24)	2,82 [2,26; 3,52] <0,001
Erkrankungen des Nervensystems (Kopfschmerzen)	336	152 (45)	282	67 (24)	1,90 [1,50; 2,42] <0,001

⁸ Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE⁹ Daten aus: IQWiG Dossierbewertung A12-08 Tabelle 11¹⁰ Diskrepanz zum 4. Datenschnitt aufgrund von Fehlkodierungen

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen; Hautpapillome, kutanes Plattenepithelkarzinom, Keratoakanthom, Seborrhische Keratose)	336	144 (43)	282	25 (9)	4,83 [3,26; 7,17] <0,001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	336	74 (22)	282	33 (12)	1,88 [1,29; 2,75] <0,001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	336	32 (10)	282	51 (18)	0,53 [0,35; 0,80] 0,002
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort (Pyrexie, Periphere Ödeme) ¹¹	336	213 (63)	282	142 (50)	1,26 [1,09; 1,45] 0,001
Leberfunktionsstörungen ¹¹	336	59 (18)	282	13 (5)	3,81 [2,13; 6,8] <0,001
QT-Verlängerung ¹¹	336	28 (8)	282	16 (6)	1,47 [0,81; 2,66] 0,20
4. Datenschnitt (01.02.2012) ¹¹					
UEs gesamt	337	334 (99)	287	264 (92)	1,08 [1,04; 1,12] <0,001
CTCAE-Grad ≥ 3	337	223 (66)	287	103 (36)	1,84 [1,55; 2,19] <0,001
Schwerwiegende UE	337	158 (47)	287	53 (18)	2,54 [1,94; 3,32] <0,001
Therapieabbrüche aufgrund von UE	337	24 (7)	287	6 (2)	3,41 [1,41; 8,23] 0,006
Häufige UEs					
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	337	251 (74)	287	197 (69)	1,085 [0,98; 1,2] 0,11

¹¹ Daten aus Dossier: 2013-09-15-D-074 4.3.1.3.6 Unerwünschte Ereignisse-RCT

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (Ausschlag, Alopezie, Photosensibilität, Pruritus, Hyperkeratose)	337	323 (96)	287	74 (26)	3,72 [3,05; 4,53] <0,001
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten)	337	267 (79)	287	85 (30)	2,68 [2,22; 3,22] <0,001
Erkrankungen des Nervensystems (Kopfschmerzen)	337	215 (64)	287	77 (27)	2,38 [1,93; 2,93] <0,001
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen; Hautpapillome, kutanes Plattenepithelkarzinom, Keratoakanthom, Seborrhoische Keratose, Melanozytärer Nävus)	337	207 (61)	287	30 (10)	5,88 [4,15; 8,33] <0,001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	337	107 (32)	287	39 (14)	2,34 [1,68; 3,25] <0,001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	337	53 (16)	287	60 (21)	0,75 [0,54; 1,05] 0,095
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort (Pyrexie, Periphere Ödeme)	337	269 (80)	287	162 (56)	1,41 [1,26; 1,59] <0,001
Leberfunktionsstörungen	337	89 (26)	287	18 (6)	4,21 [2,60; 6,82] <0,001
QT-Verlängerung	337	48 (14)	287	18 (6)	2,27 [1,35; 3,81] 0,002

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

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

Anzahl: 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: 24.01.2014):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Vemurafenib soll nur durch in der Therapie von Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom erfahrene Fachärzte erfolgen (Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie, Fachärzte für Dermatologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen).

Aufgrund der für Vemurafenib in der Fachinformation vorgeschriebenen umfangreichen besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen, die unerwünschte Reaktionen an verschiedenen Organsystemen betreffen (Überempfindlichkeitsreaktionen, dermatologische Reaktionen, QT-Verlängerung, ophthalmologische Reaktionen, Auftreten von kutanen und nicht kutanen Plattenepithelkarzinomen sowie von neuen primären Melanomen, Leberschädigungen und -funktionsstörungen, Nierenfunktionsstörungen sowie Photosensibilität), 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 nicht-BRAF-V600E-Mutation liegen bislang nur unzureichend Daten vor. Des Weiteren wurden in der Studie BRIM3 gemäß den Einschlusskriterien nur nicht mit einer medikamentösen antineoplastischen Therapie vorbehandelte Patienten mit metastasiertem Melanom (nicht resezierbares Stadium IIIC oder Stadium IV gemäß der American Joint Committee on Cancer (AJCC)-Klassifikation) untersucht. Bereits medikamentös antineoplastisch 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 des Zusatznutzens 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/d	kontinuierlich	365	365
Dacarbazin	alle 3 Wochen, 1 x 1890 mg	17 Zyklen ¹²	1	17

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung ¹³	Jahresdurchschnittsverbrauch
Vemurafenib	240 mg	56 Tabletten	2920 Tabletten
Dacarbazin	1000 mg	1000 mg	34 Packungen

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) ¹³	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Vemurafenib	2.888,69 € ¹⁴ , 1.895,87 € ¹⁵	1.804,07 € [1,80 € ¹⁶ ; 90,00 € ¹⁷]
Dacarbazin	213,27 € ¹⁴	130,68 € [1,80 € ¹⁶ ; 80,79 € ¹⁷]

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

¹² Rechnerisch auf ein Jahr standardisiert

¹³ Jeweils größte Packung

¹⁴ Apothekenabgabepreis lt. Lauer-Taxe

¹⁵ Apothekenabgabepreis auf Basis des Erstattungsbetrags nach § 130b SGB V

¹⁶ Rabatt nach § 130 SGB V

¹⁷ Rabatt nach § 130a SGB V

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2014

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Vemurafenib	94.069,36 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Dacarbazin	4.443,12 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Dacarbazin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	79 €	1	17 ¹²	1.343 €

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) 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 der Lauer-Taxe öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen fallen nach der Hilfstaxe (Stand: 2. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 29. Februar 2012) Zuschläge für die Herstellung von maximal 79 € pro applikationsfertiger Zubereitung an. Dieser Betrag kann in Verträgen unterschrieben 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 und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 6. März 2014 in Kraft.

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

Berlin, den 6. März 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken