

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 - Vemurafenib**

Vom 6. September 2012

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. 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 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 Nr. 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Vemurafenib ist der 15. März 2012. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 VerfO am 20. Februar 2012 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Juni 2012 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 Vemurafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung (IQWiG A12-08) 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 Abs. 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde bei der Nutzenbewertung von Vemurafenib 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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Vemurafenib (Zelboraf®) gemäß Fachinformation:

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

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.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Als Zielpopulation gelten diejenigen vom Anwendungsgebiet umfassten Patienten, die entweder mit nicht-resezierbarem oder mit metastasiertem Melanom diagnostiziert wurden und für die eine Strahlentherapie und/oder Resektion mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

1. Im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel

Im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassene Wirkstoffe: Lomustin, Dacarbazin

2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet bei (resektablem) metastasiertem Melanom grundsätzlich die Strahlentherapie und/oder die Resektion in Betracht. Patienten, für welche die Strahlentherapie und/oder die Resektion mit kurativer Zielsetzung angezeigt ist/sind, stellen innerhalb der vom Anwendungsgebiet umschriebenen Patientengruppe Ausnahmefälle dar und werden im Rahmen der vorliegenden Fragestellung nicht betrachtet. Als Zielpopulation wird von denjenigen Patienten ausgegangen, für die eine Strahlentherapie und/oder Resektion mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Der Einsatz der Strahlentherapie und/oder der Resektion als palliative Therapieoptionen bleibt davon unberührt.
3. Es liegt ein Beschluss des G-BA vom 17. Dezember 2009 über die Nichtverordnungsfähigkeit von Interleukin-2 in der systemischen Anwendung beim metastasierten malignen Melanom im Off-Label-Use vor (Arzneimittelrichtlinie Anlage VI Teil B).
4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Zur Behandlung der Zielpopulation stehen entsprechend dem jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet die Wirkstoffe Lomustin und Dacarbazin zur Verfügung. Für Lomustin und Dacarbazin konnte in prospektiven randomisierten kontrollierten Studien bisher eine Verlängerung des Gesamtüberlebens nicht sicher gezeigt werden. Die Therapie ist palliativ. Dacarbazin gilt als Therapiestandard.
5. Mehrere Alternativen bestehen nicht.

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

In seinem Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer zur Beantwortung der Fragestellung die Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Studie (BRIM3) vorgelegt. Bei der BRIM3-Studie handelt es sich um eine vergleichende, zweiarmige, offene Phase-III-Studie. Im Prüfarm wurden die Patienten mit 2-mal täglich je 960 mg Vemurafenib behandelt; im Vergleichsarm alle 3 Wochen mit 1000 mg/m² Körperoberfläche Dacarbazin. Gemäß den Einschlusskriterien wurden Patienten mit histologisch gesichertem metastasiertem Melanom (nicht-resezierbares Stadium IIIC oder Stadium IV) eingeschlossen. Daher kann innerhalb der Zielpopulation nur für diese Patienten eine Aussage zum Zusatznutzen gemacht werden.

Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie "Hinweis" eingeordnet. Der Nutzenbewertung liegt nur eine randomisierte kontrollierte Studie (BRIM3) zugrunde. Die Studiengröße (absolute Zahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten) der BRIM3-Studie wird als zu gering für einen "Beleg" eingestuft. Die Einstufung als "Hinweis" trägt zudem weiteren Unsicherheiten bei der Datenlage zum Zusatznutzen Rechnung (siehe Abschnitt "Befristung").

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Vemurafenib wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom liegt ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Vemurafenib auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer (Endpunkt "Gesamtüberleben") erreicht wird.

In Betrachtung des Endpunktes "Gesamtüberleben" wertet der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Vemurafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin als beträchtlich. Es handelt sich um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer erreicht wird.

Zur Bewertung des Zusatznutzens für die Dimension Morbidität liegen für Vemurafenib Daten zum patientenrelevanten Endpunkt "Visuelle Analogskala (VAS)-Schmerz" vor. Das Ergebnis ist nicht statistisch signifikant. Folglich ist ein Zusatznutzen oder ein geringerer Nutzen von Vemurafenib für diesen Endpunkt nicht belegt. Unter der Behandlung mit Vemurafenib treten Schmerzen häufig als unerwünschtes Ereignis auf (entsprechend der Fachinformation von Zelboraf® sehr häufig: Kopfschmerzen, Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen, Rückenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten und/oder des Bewegungsapparates). Hinsichtlich der Beurteilung des Endpunktes "Schmerz" liegen keine Erkenntnisse vor, ob die in den Studien beobachteten Schmerzen durch die Therapie oder durch die Tumorerkrankung hervorgerufen wurden. Bezüglich der Morbidität wurden außer dem Endpunkt "Schmerz" keine Daten zu weiteren patientenrelevanten Symptomen, wie beispielsweise Luftnot, Schwindel, Gerinnungsstörungen, Appetitlosigkeit und Fatigue, als separate Endpunkte erhoben.

Für die Dimension "Gesundheitsbezogene Lebensqualität" (Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma, FACT-M) lässt sich aus den vorgelegten Daten kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von Vemurafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Der FACT-M-Fragebogen besteht aus 6 Subskalen (physisches, soziales, emotionales und funktionales Wohlbefinden sowie eine Subskala die chirurgische Melanombehandlung betreffend und eine Subskala für "additional concerns"). Der pharmazeutische Unternehmer hat die chirurgische Subskala nicht in den Fragebogen mit aufgenommen und somit einen verkürzten Fragebogen verwendet. Damit konnte der Gesamtscore für den Fragebogen nicht errechnet werden, weshalb die Auswertungen zum Gesamtscore als nicht valide angesehen werden. Die Ergebnisse für zwei der fünf Subskalen zeigten statistisch signifikante Ergebnisse mit unterschiedlicher Effektrichtung. So war das Ergebnis für die Subskala "Physisches Wohlbefinden" zugunsten Vemurafenib (Gruppenunterschied 2,32 Punkte, $p = 0,004$) und das Ergebnis für die Subskala "Emotionales Wohlbefinden" zugunsten Dacarbazin statistisch signifikant (Gruppenunterschied 1,38 Punkte, $p = 0,004$).

Dem Zusatznutzen von Vemurafenib stehen Nebenwirkungen gegenüber. In der BRIM3-Studie war die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse im Vemurafenib-Arm statistisch signifikant höher (durchschnittlich 10,3 vs. 4,5 Ereignisse je Patient) und es waren statistisch signifikant mehr Patienten von unerwünschten Ereignissen der CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)-Schweregrade von 3 oder höher betroffen, sowie von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Die Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse waren in beiden Studienarmen vergleichbar. Bei Betrachtung der häufigsten Nebenwirkungen auf MedDRA-System-Organ-Class (SOC)-Ebene traten Nebenwirkungen der SOCs "Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes" (insbesondere Ausschlag, Haarausfall, Lichtempfindlichkeit, Juckreiz und Hyperkeratose), "Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen" (insbesondere Arthralgie), "Erkrankungen des Nervensystems" (insbesondere Kopfschmerzen), "Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen" (insbesondere Hautpapillome, Plattenepithelkarzinome, Keratoakanthome und seborrhoische Keratose) und "Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen" im Vemurafenib-Arm statistisch signifikant häufiger auf als im Dacarbazin-Arm. Unerwünschte Ereignisse der SOC "Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems" (insbesondere Zytopenien) traten dagegen im Vemurafenib-Arm statistisch signifikant seltener auf als im Dacarbazin-Arm.

Eine Besonderheit unter den Nebenwirkungen stellen maligne Neoplasien der Haut und der Schleimhäute, insbesondere Plattenepithelkarzinome (12 % versus 0,3 %) und Keratoakanthome (8 % versus 0 %) dar. Aufgrund dieser möglichen Nebenwirkungen werden für die Vemurafenib-Patienten in der Fachinformation umfangreiche Untersuchungen der Haut (dermatologische Untersuchung), des Kopfes und Halses, insbesondere der Mundschleimhaut und der Lymphknoten, Computertomographien des Brustkorbs sowie Untersuchungen der analen und vaginalen Schleimhäute empfohlen.

In der Gesamtschau werden die Nebenwirkungen als für die Patienten bedeutend, aber als behandelbar eingestuft. Insbesondere auch unter Berücksichtigung der hier vorliegenden Schwere der Erkrankung und des Ergebnisses für den Endpunkt Überlebensdauer führen diese bedeutenden Nebenwirkungen in der Bewertung des G-BA nicht zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine nachhaltige bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere keine Heilung und keine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer sowie keine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen. Deshalb ist eine Einstufung als erheblicher Zusatznutzen nicht gerechtfertigt. Die Ergebnisse zur Überlebensdauer werden unter Berücksichtigung der Daten zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen als eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des Nutzens und insbesondere als eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer bewertet.

Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie der Stellungnahmen, stellt der G-BA einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Vemurafenib gegenüber Dacarbazin fest.

Befristung:

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Vemurafenib 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. BSG, Urteil vom 19.02.2002 – B 1 KR 16/00 R). Der Zusatznutzen muss sich aus wissenschaftlich einwandfrei geführten Statistiken über die Zahl der behandelten Fälle ablesen lassen. Die Behandlung muss in einer für die sichere Beurteilung ausreichenden Zahl von Behandlungsfällen erfolgreich gewesen sein. Unter Anlegung dieses Maßstabes erweist sich das vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Erkenntnismaterial als nicht hinreichend, um mit der erforderlichen Sicherheit feststellen zu können, dass Vemurafenib einen ausreichend wissenschaftlich belegten Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hat.

Eine Unsicherheit besteht aufgrund der vorzeitigen Beendigung der Studie nach der Zwischenauswertung der Ergebnisse zum medianen Gesamtüberleben nach einem Jahr Studienlaufzeit (erster Datenschnitt, 30. Dezember 2010). Nach dem ersten Datenschnitt hatten die Patienten des Dacarbazin-Arms die Möglichkeit eines Wechsels in den Vemurafenib-Arm (Cross-Over). Für den patientenrelevanten Endpunkt "Gesamtüberleben" wurden die Patienten nach dem ersten Datenschnitt weiter beobachtet. Die Auswertungen der Folgebeobachtung werden in der vorliegenden Nutzenbewertung als zweiter Datenschnitt (31. März 2011) und dritter Datenschnitt (3. Oktober 2011) bezeichnet. Aufgrund des frühen Cross-Overs nach dem ersten Datenschnitt wird für den Endpunkt "Gesamtüberleben" von einem erhöhten Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene ausgegangen. Zum ersten Datenschnitt ist die mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch Therapiewechsel am geringsten. Die Angaben haben allerdings aufgrund der kurzen Beobachtungszeit und der damit verbundenen hohen Zensierungsraten eine eingeschränkte Ergebnis-sicherheit im Hinblick auf nachhaltigere Therapieeffekte. Um gesichertere Aussagen treffen zu können, wurden daher auch der zweite und dritte Datenschnitt betrachtet. Der Einfluss der Therapiewechsel vom Dacarbazin- in den Vemurafenib-Arm wird als konservativ eingeschätzt, weil dies eher zu einer Unterschätzung des Therapieeffekts von Vemurafenib für den Endpunkt "Gesamtüberleben" führt.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte "Schmerz" und "Gesundheitsbezogene Lebensqualität" wird als hoch eingeschätzt, da es sich um subjektive Endpunkte bei offenem Studiendesign handelt sowie aufgrund des relativ geringen Anteils der für die Auswertungen zur Verfügung stehenden Patientenangaben.

Die Europäische Zulassungsbehörde hat für Vemurafenib die Auflage erteilt, bis zum 31. Mai 2012 aktualisierte Daten bezüglich der Überlebensanalysen nachzuliefern.

Diese Befunde rechtfertigen es, den Beschluss zeitlich zu befristen bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse vorliegen, die eine Bewertung ermöglichen, ob der Zusatznutzen dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Hierfür wird eine Frist von einem Jahr als ausreichend angesehen.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Vemurafenib 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 Vemurafenib 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.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Vemurafenib aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 4 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

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

Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV): ca.1400 Patienten

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 Dossierbewertung angegebenen Patientenzahlen zugrunde.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

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 chemotherapeutisch 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2012). 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.

Kosten der Arzneimittel:

Berechnungsgrundlage:

Der Kostenberechnung für Wirkstoffe, die in Anhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) dosiert werden, wird ein unisex-Standardpatient mit einer durchschnittlichen Körpergröße von 1,72 m und einem durchschnittlichen Körpergewicht von 75,6 kg (Mikrozensus 2009 – Körpermaße der Bevölkerung) und einer Körperoberfläche von 1,89 m² (Berechnung nach Du Bois 1916) zugrunde gelegt.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z.B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie z.B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

Diagnostische Tests:

In Hinblick auf die Berücksichtigung der Kosten eines unmittelbar mit der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels in Zusammenhang stehenden neuen diagnostischen Tests als zusätzlich notwendige GKV-Leistung ist der Stand vor Markteinführung des neuen Wirkstoffs maßgeblich. Eine Einstufung als Routinediagnostik ist zum Bewertungszeitpunkt nicht sachgerecht. Die Kosten für diagnostische Tests, deren Ziel die Prüfung der Voraussetzung zur Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ist, sind als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen dem zu bewertenden Arzneimittel zuzurechnen.

Der Nutzen von Vemurafenib ist nur für Patienten mit BRAFV600-Mutation-positivem Tumorstatus belegt. Vor Therapiebeginn mit Vemurafenib ist daher entsprechend der Fachinformation regelhaft der Mutationsstatus mit einem validierten Test zu bestimmen. Etwa 50 % der Melanompatienten weisen das Merkmal BRAFV600-Mutation-positiv auf. Somit fallen pro Patient, der infolge der Testergebnisse Vemurafenib als Therapie erhält, die Kosten für zwei Mutationstests an. Entsprechend der Fachinformation der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin ist eine Mutationstestung keine Anwendungsvoraussetzung (Fachinformation Detimedac[®], September 2010).

Eine spezifische Gebührenordnungsposition für die Testung der BRAFV600E-Mutation liegt derzeit nicht vor. Die Berechnung erfolgt daher näherungsweise analog der bestehenden

Ziffern des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) zur humangenetischen Testung zum "Nachweis oder Ausschluss einer krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden genomischen Mutation" (EBM-Ziffern 11320, 11321, 11322). Bei einem bundeseinheitlichen Punktwert von 0,035048 Euro pro EBM-Punkt ergeben sich für EBM-Ziffer 11320 27,34 Euro (Hybridisierung, 780 Punkte), für EBM-Ziffer 11321 22,08 Euro (Amplifikation mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR), 630 Punkte) und für EBM-Ziffer 11322 100,41 Euro (Sequenzierung, 2865 Punkte). Als Methoden der Mutationsanalyse wird üblicherweise entweder eine PCR mit anschließender Sequenzierung angewendet (EBM-Ziffern 11321 + 11322 = 122,49 Euro) oder eine PCR mit anschließender Detektion mittels Sonden (EBM-Ziffern 11321 + 11320 = 49,42 Euro). Die zweite, sensitivere Methode weist nur spezifische Mutationen nach, was im vorliegenden Fall, dem spezifischen Nachweis der BRAFV600E-Mutation, angezeigt ist.

3. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer Roche Pharma AG hat mit Schreiben vom 10. Juni 2011, eingegangen am 16. Juni 2011, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 13. Juli 2011 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 26. August 2011 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. Januar 2012 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß Kapitel 5, § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 20. Februar 2012 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Vemurafenib ist der 15. März 2012.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 21. Februar 2012 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 Vemurafenib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 14. Juni 2012 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Juni 2012 auf der Internetseite des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Juli 2012.

Die mündliche Anhörung fand am 24. Juli 2012 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 28. August 2012 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung 6. September 2012 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	5. Juli 2011	Beratung über die Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und weitere Fragen aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	13. Juli 2011	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	17. Juli 2012	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. Juli 2012	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	31. Juli 2012 21. August 2012	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. August 2012	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	6. September 2012	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 6. September 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken