

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 - Vismodegib**

Vom 6. Februar 2014

Inhalt

1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekosten.....	13
4. Verfahrensablauf	13

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 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Vismodegib ist der 15. August 2013. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 2. August 2013 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. November 2013 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 Vismodegib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung (IQWiG A13-27) 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 Absatz 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 in der Nutzenbewertung von Vismodegib 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

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Vismodegib (Erivedge®) gemäß Fachinformation:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom ist Best-Supportive-Care die zweckmäßige Vergleichstherapie, ggf. unter Einbeziehung einer Operation oder Strahlentherapie.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, für die weder eine Operation noch eine Strahlentherapie geeignet ist, ist Best-Supportive-Care.

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

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 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 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.

¹ Fachinformation Erivedge® 150 mg Hartkapseln (Vismodegib); Stand: Juli 2013

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 Absatz 3 VerfO:

- zu 1. Für die Behandlung des symptomatischen metastasierten Basalzellkarzinoms und des lokal fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms gibt es keine zugelassenen Arzneimittel.
- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlungen kommen zur Behandlung des Basalzellkarzinoms folgende Maßnahmen in Betracht: Strahlentherapie, Kryotherapie, photodynamische Therapie mit Aminolevulin säure-Estern, Kürettage, Elektrodesikkation und Lasertherapie oder eine Operation.
- zu 3. Entsprechende Beschlüsse des G-BA liegen nicht vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnis wurde durch eine Leitlinienrecherche und eine Evidenzrecherche abgebildet. Für Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom oder lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, die weder für eine Operation noch für eine Strahlentherapie geeignet sind, gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Die Behandlung erfolgt patientenindividuell zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (Best-Supportive-Care). Für Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom stehen ggf. die Möglichkeit einer Operation oder Strahlentherapie zur Verfügung.

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

Der G-BA hat von einer Aufteilung der Patientenpopulation in unterschiedliche Therapiesituationen für Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom, für die eine Operation und/oder für die eine Strahlentherapie nicht geeignet ist, abgesehen und die Patientengruppe aufgrund zu geringer Patientenzahlen in den Einzelpopulationen zusammengefasst. Die Therapieoptionen der Operation oder Strahlentherapie im vorliegenden Indikationsgebiet werden unter dem Begriff Best-Supportive-Care subsummiert und aufgeführt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Für den Nachweis eines Zusatznutzens wird im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers die ERIVANCE-Studie (SHH4476g) herangezogen. Hierbei handelt es sich um eine einarmige, offene Phase-II Studie. In der ERIVANCE-Studie wurden insgesamt 104 Patienten eingeschlossen, von denen 71 Patienten ein lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom und 33 Patienten ein metastasiertes Basalzellkarzinom aufwiesen. Patienten mit metastasiertem Basalzellkarzinom wiesen histopathologisch bestätigte Metastasen auf, die nach RECIST-Kriterien messbar waren. Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom hatten mindestens eine Läsion, deren längster Durchmesser mindestens 10 mm betrug und als inoperabel oder als für eine Operation kontraindiziert durch einen Mohs Dermatochirurgen, Kopf- und Halschirurgen oder plastischen Chirurgen eingestuft wurde. Als Vortherapie wurde eine Strahlentherapie

vorausgesetzt, sofern diese nicht kontraindiziert oder ihr Einsatz limitiert war. Alle als Zielläsion zu betrachtenden Läsionen mussten histopathologisch bestätigt worden sein. Die derzeit noch laufende Studie wird multinational in Europa, einschließlich Deutschland, den USA und in Australien durchgeführt. Es liegen ein final-konfirmatorischer Datenschnitt (November 2010) sowie weitere Datenschnitte (Mai 2011, November 2011, Mai 2012) vor.

Darüber hinaus wurden vom pharmazeutischen Unternehmer weitere nicht-vergleichende, offene Phase-II-Studien (MO25616 (STEVIE), SHH4811g (US-EAP)) sowie eine Phase-I-Studie (SHH3925g) zur Bewertung von unerwünschten Ereignissen herangezogen.

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Vismodegib wie folgt bewertet:

a) Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Studien für das zu bewertende Arzneimittel Vismodegib sind nicht für den Nachweis eines Zusatznutzens geeignet, da die Studien zu Vismodegib nicht den Einschlusskriterien für die Zielpopulation entsprechen. Gemäß Fachinformation ist Vismodegib zugelassen zur Behandlung des symptomatischen metastasierten Basalzellkarzinoms. In den Einschlusskriterien der Studie wurden lediglich Patienten mit metastasiertem Basalzellkarzinom ohne Berücksichtigung der Symptomatik untersucht. Eine separate Betrachtung der Zielpopulation mit Symptomatik wurde vom pharmazeutischen Unternehmer nicht im Dossier dargestellt, so dass ein Zusatznutzen für diese Teilpopulation nicht abgeleitet werden kann.

Auch könnte bei Betrachtung der Ergebnisse ein Zusatznutzen nur auf Basis der Overall-Clinical-Response-Rate abgeleitet werden. Diese wurde bei den Patienten mit metastasiertem Basalzellkarzinom einzig über bildgebende Verfahren ermittelt, was alleine für eine Einstufung als patientenrelevanter Endpunkt nicht ausreicht. Es ergab sich bei keinem Patienten ein komplettes Ansprechen des Tumors.

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

Für erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, für die weder eine Operation noch eine Strahlentherapie geeignet ist, liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Aussagesicherheit

Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet. Der Nutzenbewertung liegt lediglich eine einarmige, offene, laufende Phase-II Studie zugrunde. Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten in der Zielpopulation und der unzureichenden Datengrundlage zu den patientenrelevanten Endpunkten, der unzureichenden Darlegung der Datenauswertung zu dem operationalisierten Endpunkt „Objektive Ansprechrate“, insbesondere aufgrund der Intransparenz der Daten zu Größenordnung und Relevanz der Läsionen sowie bestehender Unsicherheiten in Bezug auf die Nachhaltigkeit des Ansprechens (siehe „Objektive Ansprechrate“), sowie aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und der fehlenden Validität des historischen Vergleichs besteht ein hohes Verzerrungspotenzial für die in der ERIVANCE-

Studie beobachteten Effekte, so dass maximal Anhaltspunkte hinsichtlich der Aussagesicherheit abgeleitet werden können.

Ausmaß des Zusatznutzens

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Vismodegib für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, für die weder eine Operation noch eine Strahlentherapie geeignet ist, 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, unter Abwägung der Nebenwirkungen, insgesamt als gering ein.

Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung für den Patienten eine Besserung der Erkrankung (Endpunkt "Morbidity", komplette Remission) erzielt wird, der jedoch insbesondere eine relevante Rate an Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse sowie mit der Therapie assoziierter Todesfälle gegenüberstehen.

Mortalität

Gesamtüberleben

In der ERIVANCE-Studie wurde der Endpunkt „Gesamtüberleben“ als sekundärer Endpunkt erhoben. Zum Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse waren neun Todesfälle (12,7 % von 71 Patienten) zu verzeichnen. Der Median des Gesamtüberlebens wurde nicht erreicht.

Zur Beurteilung des Ausmaßes dieses Effektes wurde vom pharmazeutischen Hersteller ein historischer Vergleich gegenüber Best-Supportive-Care auf Basis von Fallberichten durchgeführt. Der Effekt von Best-Supportive-Care auf das Gesamtüberleben wird als unbekannt definiert, da keine Beobachtungsdaten zur Quantifizierung vom pharmazeutischen Unternehmer identifiziert werden konnten. Auf Basis der vorliegenden Daten kann somit keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens für den Endpunkt Gesamtüberleben gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Best-Supportive-Care) getroffen werden.

Morbidity

Objektive Ansprechrate

Der Endpunkt „Objektive Ansprechrate“ (ORR) wurde in der ERIVANCE-Studie als primärer Endpunkt erhoben und zeigte für 27 von 71 rekrutierten Patienten ein Ansprechen der Therapie mit Vismodegib (final konfirmatorische Analyse; 38,0 % (95 %-KI: [26,9; 50,3])). Die Angaben zu Patienten mit Therapieansprechen beruhen auf der Efficacy-Evaluable-Population (n = 63), da nur bei diesen Patienten ein Basalzellkarzinom zu Baseline von einem unabhängigen Pathologen bzw. laut Archivbiopsie bestätigt wurde. Von den 27 Patienten erreichten 13 Patienten ein vollständiges Ansprechen (CR) und 14 Patienten ein teilweises Ansprechen (PR).

Die objektive Ansprechrate stellt einen kombinierten Endpunkt dar, der sich aus folgenden Morbidityparametern zusammensetzt: Bewertung des klinischen Ansprechens, das sich

aus der externen Tumorgröße, dem Ulzerationsgrad (bei Patienten, die zu Beginn eine Ulzeration aufwiesen) und Auftreten neuer Läsionen zusammensetzte, und ergänzend mittels bildgebender Verfahren nach RECIST-Kriterien (RECIST 1.0) für Läsionen, die hierdurch abbildbar waren, erhoben wurde. Außerdem wurden histologische Tumorbiopsien der Ziel-Läsionen von Beginn und während der Studie für die Bewertung des Ansprechens herangezogen. Das objektive Ansprechen ist definiert als vollständiges oder teilweises Ansprechen, stabile Erkrankung oder progressive Erkrankung, an zwei aufeinanderfolgenden Terminen im Abstand von ≥ 4 Wochen, das von einer unabhängigen Instanz (IRF) beurteilt wurde. Aus den drei Teilendpunkten wurde nach einem definierten Algorithmus das klinische Ansprechen bewertet. Die Bewertung aller drei Dimensionen erfolgte zunächst getrennt. Die Kombination der drei einzelnen Parameter ergibt die Overall-Clinical-Response. Dabei ist das Entstehen neuer Läsionen (mind. 5 mm) der Anteil mit der stärksten Wichtigung.

Aufgrund der Operationalisierung der Overall-Clinical-Response könnte ein partielles Ansprechen auch durch eine 30%ige Abnahme einer Teilkomponente des Endpunkts begründet sein. Für die sich ergebende große Spannweite in der Qualität des Ansprechens, die mit dem Endpunkt partielle Response erfasst wird, ist die Patientenrelevanz nicht abschätzbar.

Äußerlich sichtbare Tumore und Tumorulzerationen stellen eine Belastung für den betroffenen Patienten dar. Eine relevante Reduktion äußerlich sichtbarer Tumore und der Tumorulzerationen bis hin zu einer kompletten Remission ist als patientenrelevant zu betrachten. 40 Patienten wiesen zu Studienbeginn eine Läsion, zwölf Patienten zwei Läsionen und nur elf Patienten drei oder mehr Läsionen auf.

Der pharmazeutische Unternehmer hat jedoch keine separaten Ergebnisse für die Einzelkomponenten des Endpunktes ORR vorgelegt sowie keine Angaben zur Lokalisation, zum Ausmaß der Läsionen sowie zum Ulzerationsgrad zu Studienbeginn und deren Verlauf in der Studie. Gemäß Einschlusskriterien der Studie konnten auch Patienten mit kleinen und somit möglicherweise weniger belastenden Läsionen eingeschlossen werden (≥ 10 mm). Somit ist die Größenordnung und Relevanz der Tumor-Remission bzw. Remission einer Ulzeration aus den vorgelegten Daten der Studie ERIVANCE nicht eindeutig ableitbar. Des Weiteren sind die Daten zur Dauer des objektiven Ansprechens unter Vismodegib noch nicht ausreichend, um die Nachhaltigkeit einer Remission nach erfolgtem Ansprechen beurteilen zu können. Gemäß Operationalisierung des Endpunktes war ein Ansprechen von vier Wochen ausreichend, um als komplettes Ansprechen bewertet zu werden.

Zur Beurteilung des Ausmaßes des Effektes der Therapie mit Vismodegib wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein historischer Vergleich mit Best-Supportive-Care durchgeführt. Die Wirksamkeit von Best-Supportive-Care auf das komplette oder teilweise Ansprechen wurde aufgrund fehlender Berichte für Spontanremissionen² als nicht vorhanden festgesetzt und eine Steigerung des objektiven Ansprechens unter Behandlung mit Vismodegib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gefolgert. Aus der vorhandenen Literatur ist nicht mit hinreichender Sicherheit bekannt, ob bzw. in welchem Ausmaß Spontanremissionen eines fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms zu erwarten sind. Eine Rate an Spontanremissionen in Höhe der in der ERIVANCE-Studie beobachteten Größenordnungen für die Patientengruppen mit kompletter Remission (18,3 %) ist in der Literatur nicht belegt.

² Modul 4 des Dossiers zu Vismodegib (ERIVEDGE) vom 31.7.2013, Seite 170

Progressionsfreies Überleben

Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ (PFS) ist ein kombinierter Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Der Endpunkt PFS wurde in der ERIVANCE-Studie als sekundärer Endpunkt erhoben und wurde als „Zeit von der ersten Vismodegib-Gabe bis zur Krankheitsprogression oder Tod“ operationalisiert. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug in der Efficacy-Evaluable-Population der ERIVANCE-Studie 9,5 Monate (95%-KI: [7,39; 11,93]).

Zur Beurteilung des Ausmaßes dieses Effektes wurde vom pharmazeutischen Hersteller ein historischer Vergleich auf Basis von Fallberichten durchgeführt. Der Effekt von Best-Supportive-Care auf das progressionsfreie Überleben wird als unbekannt definiert, da keine Beobachtungsdaten zur Quantifizierung vom pharmazeutischen Unternehmer identifiziert werden konnten. Aufgrund der fehlenden Validität des historischen Vergleichs und der intransparenten Darstellung des Endpunktes PFS, der aufgrund seiner Zusammensetzung aus verschiedenen Endpunktkategorien mit unterschiedlicher Relevanz und Schwere in seiner Patientenrelevanz nicht eindeutig einzuschätzen ist, kann somit insgesamt keine Aussage zum Zusatznutzen getroffen werden.

Lebensqualität

Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in der ERIVANCE-Studie der generische Fragebogen SF-36, als Änderung des Scores im Vergleich zu Studienbeginn, verwendet. Die Auswertungen des „Mental Component Summary“-Scores zeigen nach 12 Wochen eine Änderung zum Ausgangswert zu Studienbeginn um 1,2 Punkte und nach 24 Wochen um 1,0 Punkte. Für den „Physical Component Summary“-Score zeigen sich Änderungen in den Punktskalen von -1,9 Punkten nach 12 Wochen und -2,6 Punkten nach 24 Wochen. Die Daten zu Studienende werden aufgrund der geringen Rücklaufquoten der Fragebögen nicht zur Beurteilung eines Effektes herangezogen.

Zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurde vom pharmazeutischen Hersteller ein historischer Vergleich mit Best-Supportive-Care auf Basis von Fallberichten durchgeführt. Der Effekt von Best-Supportive-Care auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird vom pharmazeutischen Unternehmer als unbekannt definiert, da keine Beobachtungsdaten zur Quantifizierung identifiziert werden konnten. Auf Basis der vorliegenden Daten zur Lebensqualität kann somit keine Aussage zum Zusatznutzen von Vismodegib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen werden.

Nebenwirkungen

Den positiven Effekten von Vismodegib stehen unerwünschte Ereignisse gegenüber.

In der ERIVANCE-Studie waren alle Patienten (71 Patienten) von mindestens einem unerwünschten Ereignis betroffen. Zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen kam es bei 26,8 % der Patienten zum Zeitpunkt des final-konfirmatorischen Datenschnitts. 15,5 % der Patienten brachen die Behandlung mit Vismodegib aufgrund unerwünschter Ereignisse zu diesem Zeitpunkt ab. Zum Datenschnitt im Mai 2012 erhöhte sich der Anteil von Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen auf 39,4 %. Gleichzeitig stieg die Therapieabbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen auf 22,5 %.

Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE-Grad 3 und höher kamen zum Zeitpunkt des final-konfirmatorischen Datenschnitts bei 46,5 % der Patienten vor. 28,8 % der Patienten

waren von einem CTCAE-Grad 3, 9,9 % der Patienten von einem CTCAE-Grad 4 und 8,5 % der Patienten von einem CTCAE-Grad 5 betroffen. Der Anteil an Patienten erhöhte sich zum Datenschnitt im Mai 2012 auf 57,7 % für die Gesamtbetrachtung von unerwünschten Ereignissen mit Grad 3 und höher. Zu diesem Zeitpunkt lag der Anteil der CTCAE-Grad 3-Patienten bei 33,8 %, der Anteil von CTCAE-Grad 4-Patienten bei 15,5 % und der Anteil von CTCAE-Grad 5-Patienten bei 8,5 %. Das häufigste unerwünschte Ereignis mit einem CTCAE-Grad von 3 und höher war Gewichtsabnahme.

Zum Zeitpunkt des final-konfirmatorischen Datenschnitts zeigte sich, dass die häufigsten unerwünschten Ereignisse Muskelspasmen (70,4 %), Haarausfall (66,2 %) und Geschmacksstörungen (45,1 %) waren. Gastrointestinale Nebenwirkungen traten häufig in Form von Übelkeit (32,4 %), Diarrhoe (22,5 %), Obstipation (15,5 %) und Erbrechen (14,1 %) auf. Weitere häufige unerwünschte Ereignisse wurden beobachtet, insbesondere Appetitlosigkeit (22,5 %), Gewichtsverlust (49,3 %), Fatigue (32,4 %) und Husten (11,3 %). Neoplasien wurden bei 22,5 % der Patienten beobachtet; bei 12,7 % der Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom lag ein Plattenepithelkarzinom vor. Zum Datenschnitt im Mai 2012 betragen die Anteile an den häufigsten unerwünschten Ereignissen für Muskelspasmen 73,2 %, Haarausfall 66,2 %, Geschmacksstörungen 47,9 %, Übelkeit 32,4 %, Diarrhoe 26,8 %, Obstipation 18,3 %, Erbrechen 15,5 %, Appetitlosigkeit 23,9 %, Gewichtsverlust 54,9 %, Fatigue 43,7 %, Husten 15,5 % und Neoplasien 28,2 %, Plattenepithelkarzinom (12,7 %).

Die EMA adressiert im Bewertungsbericht noch ausstehende Daten zur langfristigen Sicherheit und fordert die Nachreichung entsprechender Daten zur Langzeitsicherheit einer Therapie mit Vismodegib.

Die Beurteilung der unerwünschten Ereignisse ist aufgrund der Limitation der fehlenden Kontrollgruppe nur eingeschränkt möglich, so dass sich hinsichtlich der Schadensaspekte ebenfalls nur Anhaltspunkte zur Sicherheit ableiten lassen. Allerdings stuft der G-BA trotz dieser Limitation die Nebenwirkungen, insbesondere vor dem Hintergrund der Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse und mit der Therapie assoziierter Todesfälle, als für die Patienten bedeutend ein. Der G-BA ist der Auffassung, dass zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens den positiven Nutzenaspekten dieses Schadenspotenzial von Vismodegib gegenüberzustellen ist.

Fazit:

Eine Einstufung als beträchtlicher Zusatznutzen im Sinne der § 5 Absatz 7 Punkt 1 AM-NutzenV ist nicht gerechtfertigt. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, zur Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen ergibt sich für Vismodegib insgesamt keine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere und keine nachgewiesene Verlängerung der Überlebensdauer sowie keine Abschwächung von schwerwiegenden Symptomen. Deshalb ist eine Einstufung als beträchtlicher Zusatznutzen nicht gerechtfertigt. Die Ergebnisse zur Morbidität, hier insbesondere die Ergebnisse bei Patienten mit kompletter Remission (CR) werden unter Berücksichtigung der Daten zu den Nebenwirkungen als eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens bewertet. Da zum Gesamtüberleben und zur Lebensqualität keine Aussagen gemacht werden können, leitet sich für diese Endpunkte kein Zusatznutzen ab.

Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie der Stellungnahmen, stellt der G-BA einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Vismodegib fest.

Befristung:

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Vismodegib 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.

Das Arzneimittel Erivedge® mit dem Wirkstoff Vismodegib wurde von der zuständigen Zulassungsbehörde, der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen.

Die Befristung findet ihren Grund darin, dass es sich bei der Zulassung von Vismodegib um eine bedingte Zulassung gemäß Art. 14 Abs. 7 Verordnung (EG) 726/2004 i.V.m. Art. 4 VO (EG) Nr. 507/2006 handelt. Danach kann eine Genehmigung für das Inverkehrbringen eines Arzneimittels vorbehaltlich besonderer Bedingungen erteilt werden, die jährlich von der EMA neu beurteilt werden. Gemäß Art. 4 VO (EG) kann eine bedingte Zulassung erteilt werden, wenn die nachfolgend unter Buchstaben a) bis d) aufgeführten Voraussetzungen erfüllt sind, obwohl keine umfassenden klinischen Daten über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Arzneimittels vorgelegt wurden:

- a) Das in Artikel 1 Nummer 28a der Richtlinie 2001/83/EG definierte Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels ist positiv;
- b) der Antragsteller ist voraussichtlich in der Lage, die umfassenden klinischen Daten nachzuliefern;
- c) eine medizinische Versorgungslücke kann geschlossen werden;
- d) der Nutzen für die öffentliche Gesundheit, den die sofortige Verfügbarkeit des Arzneimittels auf dem Markt mit sich bringt, überwiegt die Gefahr aufgrund noch fehlender zusätzlicher Daten.

Die Geltungsdauer einer bedingten Zulassung beträgt ein Jahr und kann jährlich verlängert werden (vgl. Art. 14 Abs. 7 VO 726/2004 i.V.m. Art. 6 Abs. 1 VO 507/2006).

Vor dem Hintergrund, dass der pharmazeutische Unternehmer verpflichtet ist, der Europäische Zulassungsbehörde (EMA) weitere umfassende klinische Daten über die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels Erivedge® zur Prüfung vorzulegen, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels gemäß § 35a SGB V relevant sein können, ist die Befristung des Beschlusses gerechtfertigt. Sie ermöglicht eine zeitnahe Einbeziehung der aufgrund der bedingten Zulassung gegenüber der Zulassungsbehörde zu erbringenden Nachweise hinsichtlich Wirksamkeit und Unbedenklichkeit in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V. Bezüglich der zu erbringenden Nachweise fordert die EMA unter anderem eine Aktualisierung der gepoolten Sicherheitspopulation, eine finale Analyse der Studie SHH4476g (Pivotalstudie) und eine Interimsanalyse der Studie MO25616 mit 500 Patienten mit möglichem Follow-up über ein Jahr. Diese Daten sind dem G-BA für eine erneute Befassung vorzulegen.

Zudem erweist sich das vorgelegte Erkenntnismaterial des pharmazeutischen Unternehmers als nicht hinreichend, um mit der erforderlichen Sicherheit feststellen zu können, dass Vismodegib einen ausreichend wissenschaftlich belegten Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hat. Der pharmazeutische Unternehmer legt keine einwandfrei geführte Dokumentation über die Operationalisierung des Endpunktes „Objektive

Ansprechrate“ vor, die eine sichere Beurteilung des Ansprechens der einzelnen Läsionen (wie Anzahl, Größe und Lokalisation der Läsionen) der Patienten sowie die langfristige Dauer des Ansprechens ermöglichen. Diese Daten sind dem G-BA für eine erneute Befassung ebenfalls vorzulegen.

Hierfür wird insgesamt eine Frist von zwei Jahren als angemessen erachtet.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Dabei handelt es sich um die Schätzung der Gesamtzahl an Patienten mit symptomatischem metastasierten Basalzellkarzinom bzw. lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom. Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Untergrenzen der Patientenzahlen zugrunde. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheiten der Datenlage ist eine präzise Angabe nicht möglich; es ist von einer Überschätzung der im Dossier angegebenen Patientenzahlen auszugehen. Die Verwendung der Untergrenzen der Patientenzahlen wurde vom pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen der mündlichen Anhörung bestätigt.

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 Erivedge® (Wirkstoff: Vismodegib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 31. Januar 2014):

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 durch einen in der Therapie von Patienten mit dieser Indikation 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).

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 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2014). 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. Vismodegib wird gemäß Fachinformation kontinuierlich einmal täglich eingenommen.

Kosten der Arzneimittel

Die Arzneimittelkosten werden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V erhoben. Bei der Kostenberechnung für Festbetragsarzneimittel wird standardmäßig, ausgehend vom Festbetrag, der Apothekenabschlag von 1,80 € und ein 10 %iger Abschlag vom Herstellerabgabepreis nach § 130a Abs. 3b SGB V abgezogen.

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wird zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl der benötigten Packungen werden dann die Jahrestherapiekosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Best-Supportive-Care

Die therapeutischen Maßnahmen, die im Rahmen der Best-Supportive-Care durchgeführt werden, sind patientenindividuell in Abhängigkeit von den auftretenden Symptomen unterschiedlich. Die therapeutischen Maßnahmen der begleitend zu der Therapie mit Vismodegib durchzuführenden Best-Supportive-Care unterscheiden sich jedoch nicht regelhaft von der im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie anzuwendenden Best-Supportive-Care, weshalb eine detaillierte Darstellung der Therapiekosten für Best-Supportive-Care entsprechend entfällt.

Für die Patientengruppe mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom umfasst die Best-Supportive-Care auch operative und radiotherapeutische Maßnahmen mit palliativer

Zielsetzung. Deren Kosten sind patientenindividuell in Abhängigkeit von Lokalisation, Anzahl und Ausmaß der Läsionen unterschiedlich und werden daher ebenfalls nicht beziffert.

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.

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 Roche Pharma AG hat mit Schreiben vom 4. April 2012, eingegangen am 10. April 2012, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 29. Mai 2012 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 14. Juni 2012 statt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) am 25. April 2013 fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des geplanten/beantragten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. Juni 2013 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dokuments vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 2. August 2013 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Vismodegib ist der 15. August 2013.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 5. August 2013 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 Dokuments zum Wirkstoff Vismodegib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. November 2013 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. November 2013 auf den Internetseiten des G-BA das

schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Dezember 2013.

Die mündliche Anhörung fand am 13. Januar 2014 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. Januar 2014 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. Februar 2014 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	15. Mai 2012 22. Mai 2012	Beratung über die Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und weitere Fragen aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	29. Mai 2012	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	14. Mai 2013	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Erteilung der Positive Opinion
Unterausschuss Arzneimittel	28. Mai 2013 6. August 2013	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Erteilung der Positive Opinion
Unterausschuss Arzneimittel	10. September 2013	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	17. Dezember 2013	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	13. Januar 2014	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	21. Januar 2014	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. Januar 2014	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. Februar 2014	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 6. Februar 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken