

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. März 2014

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekosten	9
4. Verfahrensablauf	9

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 oder nach Ablauf eines befristeten Beschlusses 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

Der pharmazeutische Unternehmer Roche Pharma AG hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 20. Februar 2012 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss wurde eine Befristung bis zum 6. September 2013 ausgesprochen. Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Vemurafenib am Tag des Fristablaufs erneut. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer am 5. September 2013 beim G-BA das abschließende Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Vemurafenib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie eingereicht (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i. V. m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. Dezember 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 Vemurafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung 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 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.¹

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.

¹ Nachdem die Änderungen in § 6 AM-NutzenV durch Artikel 4 Nr. 2 des Dritten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S. 3108 ff.), wird das sog. Wirtschaftlichkeitskriterium in Kapitel 5 § 6 Nr. 5 VerfO („Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.“) bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht mehr angewendet.

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

1. Im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel

Im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassene Wirkstoffe: Lomustin, Dacarbazin, Ipilimumab, Dabrafenib

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, Dacarbazin, Ipilimumab und Dabrafenib 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. Ipilimumab hatte sich zu Beginn des Verfahrens am 6. September 2013 in der praktischen Anwendung (§ 6 Abs. 3 Satz 1) noch nicht ausreichend bewährt, Dabrafenib war noch nicht in Verkehr gebracht. Dacarbazin galt also bei Ablauf des befristeten Beschlusses von Vemurafenib weiterhin als Therapiestandard.

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 Studie (BRIM3) wurde nach der Zwischenauswertung der Ergebnisse zum medianen Gesamtüberleben nach einem Jahr Studienlaufzeit (erster Datenschnitt, 30. Dezember 2010) vorzeitig beendet. Nach dem ersten Datenschnitt hatten die Patienten des Dacarbazin-Arms die Möglichkeit in den Vemurafenib-Arm zu wechseln (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 Therapiewechsler am geringsten. Die Angaben haben allerdings aufgrund der kurzen Beobachtungszeit und der damit verbundenen hohen Zensierungsraten eine eingeschränkte Ergebnissicherheit im Hinblick auf nachhaltige Therapieeffekte. Um gesicherte Aussagen treffen zu können, wurden daher auch der zweite und dritte Datenschnitt betrachtet.

Diese Befunde und eine Auflage der Europäische Zulassungsbehörde bis zum 31. Mai 2012 aktualisierte Daten bezüglich der Überlebensanalysen nachzuliefern rechtfertigten es, den Beschluss vom 6. September 2012 zeitlich zu befristen bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse vorliegen, die eine Bewertung ermöglichen, ob der Zusatznutzen dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Hierfür wurde eine Frist von einem Jahr als ausreichend angesehen.

Im Vergleich zum Dossier zur Nutzenbewertung von Vemurafenib vom 20. Februar 2012 legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier vom 5. September 2013 Ergebnisse zu weiteren Datenschnitten der Studie BRIM3 vor. Für den Endpunkt Gesamtüberleben betrifft dies den 4. Datenschnitt (1. Februar 2012) und 5. Datenschnitt (20. Dezember 2012), für den Endpunkt Nebenwirkungen ausschließlich den 4. Datenschnitt. Des Weiteren wird ein historischer Vergleich von Ergebnissen des Dacarbazin-Arms der BRIM3-Studie mit Ergebnissen publizierter Studien zu Dacarbazin durchgeführt.

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.

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.

Der vom pharmazeutischen Unternehmer angeführte historische Vergleich von Überlebensdaten der BRIM3-Studie mit Überlebensdaten von Dacarbazin aus publizierten Studien liefert zur Frage des Zusatznutzens von Vemurafenib gegenüber Dacarbazin keine neuen Informationen und stellt die Ergebnisse der BRIM3-Studie nicht in Frage.

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 waren zum 4. Datenschnitt im Vemurafenib-Arm statistisch signifikant mehr Patienten von unerwünschten Ereignissen mit einem CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)-Schweregrade ≥ 3 , sowie von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen betroffen als im Dacarbazin-Arm. Auch Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse waren unter Vemurafenib signifikant häufiger zu beobachten. Bei einer Betrachtung der häufigsten Nebenwirkungen auf MedDRA-System-Organ-Class (SOC)-Ebene traten Nebenwirkungen der SOCs „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (insbesondere Ausschlag, Alopezie, Photosensibilität, Pruritus und Hyperkeratose)“, „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (insbesondere Arthralgie und Schmerzen in den Extremitäten)“, „Erkrankungen des Nervensystems (insbesondere Kopfschmerzen)“, „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (insbesondere Hautpapillome, kutane Plattenepithelkarzinome, Keratoakanthome, seborrhoische Keratose und melanozytärer Nävus)“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort (insbesondere Pyrexie und periphere Ödeme)“, „Leberfunktionsstörungen“ und „QT-Verlängerung“ im Vemurafenib-Arm statistisch signifikant häufiger auf als im Dacarbazin-Arm.

Eine Besonderheit unter den Nebenwirkungen stellen maligne Neoplasien der Haut und der Schleimhäute, insbesondere Plattenepithelkarzinome (19 % versus 0,7 %) und Keratoakanthome (11 % versus 0,7 %) 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 therapie relevanten 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.

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.

Der G-BA legt dem Beschluss unverändert die Anzahl von ca. 1 400 GKV-Patienten für das vorliegende Anwendungsgebiet „Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“ zugrunde (vgl. Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vemurafenib vom 6. September 2012). Die Anzahl von 1 400 Patienten gründet sich auf der vom IQWiG in der Dossierbewertung (Dossierbewertung A12-08, Vemurafenib, 13.06.2012) als plausibel erachteten Untergrenze von 1 382 GKV-Patienten für die Zielpopulation.

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 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 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.

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.

Die Arzneimittelkosten werden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130, § 130a, und § 130b SGB V erhoben.

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.

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.

Die Kosten für den Nachweis einer BRAF-V600-Mutation wurden nicht berücksichtigt, da angenommen wird, dass sowohl Patienten die mit Vemurafenib, als auch Patienten die mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt werden, einmalig auf ihren BRAF-V600-Mutationsstatus getestet werden. Daher fallen diese Kosten sowohl bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels als auch bei den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Demnach besteht kein regelhafter Unterschied hinsichtlich dieser zusätzlichen Kosten.

3. Bürokratiekosten

Durch die im Beschluss enthaltenen Regelungen entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO. Daher entstehen auch keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der 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 Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vemurafenib vom 6. September 2012 wurde auf ein Jahr befristet und lief zum 6. September 2013 aus.

Der pharmazeutische Unternehmer Roche Pharma AG hat am 9. August 2013 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß Kapitel 5, § 11 Absatz 2 VerfO eine Vorprüfung auf formale Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier wurde am 5. September 2013 eingereicht. Beginn des Bewertungsverfahrens gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 5 VerfO war der 6. September 2013.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 6. September 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 Dossiers zum Wirkstoff Vemurafenib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. Dezember 2013 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. Dezember 2013 auf der Internetseite des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Januar 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 28. 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 25. Februar 2014 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

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

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	21. Januar 2014	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	28. Januar 2014	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	4. Februar 2014 18. Februar 2014	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	25. Februar 2014	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	6. März 2014	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 6. März 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken