

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**zum Beschluss des Gemeinsamen
Bundesausschusses
über eine Änderung Arzneimittel-Richtlinie
(AM-RL):
Anlage XII - Beschlüsse über die
Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dabrafenib**

Vom 3. April 2014

Inhalt

| | |
|--|-----------|
| 1. Rechtsgrundlage | 2 |
| 2. Eckpunkte der Entscheidung | 2 |
| 3. Bürokratiekosten..... | 11 |
| 4. Verfahrensablauf | 11 |

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 Dabrafenib ist der 1. Oktober 2013. 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 24. September 2013 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2014 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.

Aus den in Abschnitt 2.1 dargestellten Erwägungen hat der G-BA die ursprünglich für die Nutzenbewertung von Dabrafenib bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie

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

wie folgt gefasst:

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

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Dabrafenib gegenüber der neu festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, des vom IQWiG erstellten Addendums zur Dossierbewertung, sowie der 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 im 5. Kapitel, § 5 Abs. 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Dabrafenib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dabrafenib (Tafinlar®) gemäß Fachinformation:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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 insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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.

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

- Zu 1. Im Anwendungsgebiet zugelassene Wirkstoffe:
Zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten Melanoms sind Dacarbazin, Ipilimumab, Lomustin, Vemurafenib zugelassen.
- Zu 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.
- Zu 3. Im Anwendungsgebiet Melanom liegen zwei Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor:
Für Ipilimumab liegt für vorbehandelte Patienten ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care vor (Beschluss vom 2. August 2012; auf 5 Jahre befristet). Der Beschluss zu Ipilimumab bezieht sich auf bereits vorbehandelte Patienten; Ipilimumab kommt daher sowie auch aufgrund der Befristung des Beschlusses nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.
Für Vemurafenib wurde am 6. September 2012 ein auf ein Jahr befristeter Beschluss über einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Dacarbazin gefasst. Die erneute Bewertung von Vemurafenib ergab die Bestätigung des beträchtlichen Zusatznutzens gegenüber Dacarbazin (Beschluss vom 6. März 2014).
Des Weiteren 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). Dieser Beschluss hat keine Auswirkung auf die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.
- Zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Zur Behandlung der Zielpopulation stehen entsprechend dem jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet die Wirkstoffe Dacarbazin, Ipilimumab, Lomustin und Vemurafenib zur Verfügung. Für Lomustin und Dacarbazin konnte in prospektiven randomisierten kontrollierten Studien eine Ver-

längerung des Gesamtüberlebens nicht sicher gezeigt werden. Vemurafenib führte in einer Studie gegenüber Dacarbazin zu einer signifikanten Verbesserung der Überlebensraten.

Auf der Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO und nach Würdigung der vom pharmazeutischen Unternehmer und von den Stellungnehmern vorgebrachten Argumente erachtet der G-BA es als gerechtfertigt, Vemurafenib trotz der relativ kurzen Erfahrung in der praktischen Anwendung mit diesem Wirkstoff als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen.

In dieser Entscheidung berücksichtigt der G-BA vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung auch den aktuellen Beschluss über die Nutzenbewertung von Vemurafenib und die Evidenz zu Dacarbazin.

Damit trägt die mit dem vorliegenden Beschluss vorgenommene Festlegung von Vemurafenib als aktuelle zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren/metastasierten BRAF-V600-Mutation-positiven Melanoms den im Stellungnahmeverfahren vorgebrachten Argumenten hinsichtlich des Wandels des Therapiestandards zur Behandlung BRAF-V600-Mutation positiver Melanome Rechnung.

Die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie macht die Durchführung einer erneuten Nutzenbewertung nicht erforderlich. Dies ergibt sich zum einen daraus, dass der G-BA mit der Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie den im durchgeführten Stellungnahmeverfahren eingegangenen Einwendungen Rechnung trägt. Zum anderen hat der pharmazeutische Unternehmer in seinem Dossier Angaben zum Nachweis eines Zusatznutzens von Dabrafenib gegenüber Vemurafenib vorgelegt, die vom G-BA zur Nutzenbewertung von Dabrafenib auch berücksichtigt werden.

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.

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

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Dabrafenib wie folgt bewertet:

Für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib gegenüber Vemurafenib wurde vom pharmazeutischen Unternehmer ein adjustierter indirekter Vergleich der Zulassungsstudien für Dabrafenib (BREAK-3) und Vemurafenib (BRIM 3) vorgelegt. Beide Studien wurden gegenüber Dacarbazin als Vergleichsbehandlung durchgeführt. Dacarbazin stellt damit den Brückenkompator für den Vergleich zwischen Dabrafenib und Vemurafenib dar. In beide Studien waren erwachsene Patienten mit histologisch bestätigtem, fortgeschrittenem (Stadium III (Studie BREAK-3) bzw. ausschließlich IIIc (BRIM 3)) oder metastasiertem Melanom (Stadium IV) und nachgewiesener BRAF-V600-Mutation (ausschließlich V600-E-Mutation (BREAK-3) bzw. ohne Einschränkungen (BRIM 3)) eingeschlossen. In Studie BREAK-3 wurden 187 Patienten in den Dabrafenibarm und 63 Patienten in den Dacarbazinarm randomisiert; in Studie BRIM 3 337 Patienten in den Vemurafenib-Arm und 338 Patienten in den Dacarbazin-Arm. In Studie BREAK-3 war ein Crossover vom Dacarbazin-Arm in den Dabrafenib-Arm nach einer mittels bildgebender Verfahren festgestellten Krankheitsprogression von Anfang an möglich; nach Amendment 6 zum Studienprotokoll (20.04.2012, d.h. nach der primären, konfirmatorischen Analyse, jedoch vor dem zweiten Datenschnitt) nach Ermessen des Prüfarztes auch bereits vor einer Progression. Es liegen keine Angaben vor, wie viele Patienten bereits vor einer Progression zu Dabrafenib wechselten. In der BRIM 3-Studie war ein Crossover vor dem ersten Datenschnitt (12 Monate nach Studienbeginn) nicht möglich. Nach dem ersten Datenschnitt konnten die Patienten des Dacarbazin-Arms nach mittels bildgebender Verfahren festgestellter Krankheitsprogression zur Behandlung mit Vemurafenib wechseln. Der hohe Anteil an Crossover-Patienten in der Studie BREAK-3 und die Unterschiede hinsichtlich der Anteile der Crossover-Patienten zwischen beiden Studien führen zu einer Verzerrung der ITT-Auswertungen, deren Ausmaß nicht eingeschätzt werden kann (s. auch Ausführungen zum Endpunkt „Mortalität“).

Die Studien BREAK-3 und BRIM 3 werden bezüglich der Einschlusskriterien sowie des Therapieregimes der Vergleichsintervention (Dacarbazin) als vergleichbar eingestuft. Hinsichtlich der Patientencharakteristika liegen jedoch Unterschiede vor, die einen Einfluss auf die Prognose der Patienten und damit auf die Studienergebnisse haben können (z. B. unterschiedlicher Anteil der Patienten mit erhöhtem Lactatdehydrogenase-Spiegel). Darüber hinaus fehlen notwendige Angaben zur Bewertung der Vergleichbarkeit der Patientengruppen beider Studien (z. B. Angaben zur Dauer seit der Erstdiagnose bzw. Diagnose des metastasierten Stadiums).

Zwischen beiden Studien bestehen in Hinblick auf die Behandlungsdauer (z. B. längere Rekrutierungsdauer in der BRIM 3-Studie) und den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ für Dacarbazin deutliche Unterschiede. Zum ersten Datenschnitt, der in beiden Studien etwa 12 Monate nach Beginn der Studie stattfand, betrug die mediane Behandlungsdauer mit Dacarbazin in der Studie BREAK-3 3,2 Monate, während sie in der Studie BRIM 3 bei 0,76 Monaten lag. Die Dauer des „Progressionsfreien Überlebens“ lag im Dacarbazin-Arm der BREAK-3-Studie im Median bei 2,7 Monaten, während sie in der BRIM 3-Studie im Median 1,6 Monate betrug (ITT-Auswertung). Hierfür können neben anderen Ursachen gegebenenfalls auch Unterschiede in der Prognose der Patienten verantwortlich sein.

Insgesamt bewertet der G-BA die Unsicherheiten in der Datenlage zu den Endpunkten als zu gravierend, um einen Zusatznutzen von Dabrafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit ausreichender Sicherheit feststellen zu können.

Ausmaß des Zusatznutzens:

Mortalität

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind insbesondere durch das frühe Crossover in der BREAK-3-Studie verzerrt. Der Einfluss von Dabrafenib auf das Gesamtüberleben kann wegen der Verzerrung durch das Crossover nicht beurteilt werden. Die vom pharmazeutischen Unternehmer für den indirekten Vergleich vorgelegten Sensitivitätsanalysen zur Crossover-Adjustierung mittels statistischer Verfahren beruhen auf Annahmen, deren Erfüllung anhand der vorliegenden Daten nicht überprüft werden kann, und werden daher für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Es liegen daher für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ keine aussagekräftigen Nachweise zur Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Morbidität

Krankheitssymptome

Die Krankheitssymptomatik wurde in der BREAK-3-Studie mit anderen Instrumenten erhoben (EORTC QLQ C30-Symptomskalen), als in der BRIM 3-Studie (Schmerz, erhoben mittels einer visuellen Analogskala). Ein indirekter Vergleich hinsichtlich der Krankheitssymptomatik wurde vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Daher liegen keine Nachweise zur Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Krankheitssymptomatik vor.

Progressionsfreies Überleben

Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wurde in beiden Studien als kombinierter Endpunkt erhoben, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Eine separate Darstellung der Einzelkomponenten erfolgte nicht. Die systematische Erhebung des Krankheitsprogresses erfolgte nicht patientenrelevant symptombezogen sondern mittels bildgebender Verfahren. Durch bildgebende Verfahren ermittelte, asymptomatische Befunde sind nicht per se patientenrelevant. Darüber hinaus treffen die für den indirekten Vergleich oben ausgeführten Unsicherheiten bezüglich der Vergleichbarkeit der Studienpopulationen auch auf den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ zu. Aus diesen Gründen kann der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ zum Nachweis eines Zusatznutzens nicht herangezogen werden.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der BREAK-3-Studie mit anderen Instrumenten erhoben (EORTC QLQ C30, EQ-5D), als in der BRIM 3-Studie (FACT-M). Ein indirekter Vergleich hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Daher liegen keine Nachweise zur Bewertung des Zusatznutzens für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität vor.

Nebenwirkungen

Die Studienarme der vorgelegten Studien BREAK-3 und BRIM 3 unterscheiden sich deutlich hinsichtlich der jeweiligen Behandlungsdauer. Die mediane Behandlungsdauer betrug in der BREAK-3-Studie 4,9 Monate im Dabrafenib-Arm und 2,8 Monate im Dacarbazin-Arm, in der BRIM 3-Studie 3,1 Monaten im Vemurafenib-Arm und 0,76 im Dacarbazin-Arm. Für beide Studien ist jeweils von einer Verzerrung der Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte

Ereignisse“ zuungunsten des Verums auszugehen. Da die Verzerrung für die einzelnen Studien nicht bewertet werden kann, kann für den indirekten Vergleich zwischen Dabrafenib und Vemurafenib das Ausmaß des Zusatznutzens nicht beurteilt werden. Es liegen daher für den Endpunkt „Nebenwirkungen“ keine aussagekräftigen Nachweise zur Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Darüber hinaus wären Vorteile, die sich gegebenenfalls hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen, vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten und fehlenden Nachweise insbesondere zur Mortalität, aber auch zur Morbidität in der Gesamtabwägung der Ergebnisse nicht für den Nachweis eines Zusatznutzens von Dabrafenib gegenüber Vemurafenib geeignet.

Fazit:

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zur Mortalität, der Morbidität und zu den Nebenwirkungen liegen zur Bewertung des Zusatznutzens für Dabrafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine aussagekräftigen Nachweise vor. Auf der Grundlage der vorgelegten Nachweise ist ein Zusatznutzen daher nicht belegt.

Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses:

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Dabrafenib 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 (BSG) 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. zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V BSG, Urteil vom 01.03.2012 B 1 KR 7/10 R, Rn. 65). Erforderlich ist dabei der Nachweis des Zusatznutzens in einer für die sichere Beurteilung ausreichenden Zahl von Behandlungsfällen auf der Grundlage wissenschaftlich einwandfrei geführter Statistiken über die Zahl der behandelten Fälle und die Therapierelevanz.

Zur Beurteilung des Zusatznutzens von Dabrafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib sind die durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nachweise nicht ausreichend. Es fehlen ausreichend aussagekräftige Daten zur Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich des Gesamtüberlebens, der patientenrelevanten Symptomatik (Morbidität) und der Nebenwirkungen, insbesondere direkte Vergleichsstudien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Neben einer Überlebensverlängerung und der Vermeidung von Nebenwirkungen sind Symptomkontrolle und Lebensqualität in der Palliativsituation im vorliegenden Anwendungsgebiet für die Patientinnen und Patienten von herausragender Bedeutung. Daten zur Beurteilung der Krankheitssymptome und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen jedoch nicht vor.

Unter Anlegung dieses Maßstabes erweist sich das vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Erkenntnismaterial als nicht hinreichend, um den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib mit der erforderlichen Sicherheit bewerten zu können.

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 dreieinhalb Jahren 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 von Dabrafenib 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 Dabrafenib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Nr. 5 VerfO). Eine Fristverlängerung kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung von dreieinhalb Jahren nicht ausreichend ist. Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung von Dabrafenib 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 diesen 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 Tafinlar® (Wirkstoff: Dabrafenib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. Februar 2014): http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002604/WC500149671.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Dabrafenib soll nur durch einen in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln und in der Therapie von Patienten mit Melanomen 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).

In der Studie BREAK-3 wurden nur Patienten mit BRAF-V600E-Mutation untersucht. Patienten mit der zweithäufigsten BRAF-V600K-Mutation (ca. 10 bis 20 %, Öffentlicher Beurteilungsbericht der EMA, EPAR S. 8) oder anderen selteneren BRAF-V600-Mutationen wurden von der Studie ausgeschlossen.

Des Weiteren wurden in der Studie BREAK-3 gemäß den Einschlusskriterien nur Patienten mit fortgeschrittenem (nicht-resezierbares Stadium III) oder metastasiertem (Stadium IV) Melanom untersucht. Entsprechend den Ausschlusskriterien wurden bereits medikamentös antineoplastisch vorbehandelte Patienten, Patienten mit nicht-resezierbaren Melanomen der Stadien < III, sowie Patienten mit okulärem Melanom oder primärem Melanom der Schleimhäute nicht untersucht.

Die genannten Patientengruppen sind zwar vom zugelassenen Anwendungsgebiet umfasst, da diese jedoch in der Studie BREAK-3 nicht untersucht wurden, liegen keine ausreichenden Daten zur Beurteilung von Dabrafenib für diese Patienten vor.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 1. April 2014).

Kosten der Arzneimittel:

Berechnungsgrundlage:

Der Kostenangabe für die Behandlung mit Dabrafenib wird die entsprechend der Fachinformation für Tafinlar® (Stand: August 2013) empfohlene Dosierung von zweimal täglich jeweils 150 mg zugrunde gelegt.

Der Kostenangabe für die Behandlung mit Vemurafenib wird die entsprechend der Fachinformation für Zelboraf® (Stand: Dezember 2013) empfohlene Dosierung von zweimal täglich jeweils 960 mg zugrunde gelegt.

Behandlungsdauer:

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.

Zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Als die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen

Aufwendungen im Verlauf einer Melanom-Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum Kapitel 1 VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 1. Oktober 2012, eingegangen am 1. Oktober 2012 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. November 2012 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 7. November 2012.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 20. August 2013 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 24. September 2013 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Dabrafenib ist gemäß Kapitel 5, § 8 Nr. 1 Satz 2 VerfO der 1. Oktober 2013.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 24. 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 Dabrafenib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. Dezember 2013 übermittelt und mit der Veröffentlichung 2 Januar 2014 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Februar 2014 statt.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 4. März 2014 mit der Bewertung der im Dossier durch den pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zum indirekten Vergleich zwischen Dabrafenib und Vemurafenib beauftragt.

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 11. März 2014 beraten. Die Bewertung des IQWiG (Nachbeauftragung) wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 25. März 2014 beraten.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. April 2014 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung | Datum | Beratungsgegenstand |
|-----------------------------|----------------------------------|--|
| AG § 35a | 30. Oktober 2012 | Beratung über die Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie § 8 AM-NutzenV |
| Unterausschuss Arzneimittel | 6. November 2012 | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
| Unterausschuss Arzneimittel | 19. November 2013 | Feststellung der formalen Vollständigkeit |
| AG § 35a | 4. Februar 2014 | Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung |
| Unterausschuss Arzneimittel | 10. Februar 2014 | Durchführung der mündlichen Anhörung |
| AG § 35a | 18. Februar 2014 4. März 2014 | Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens, Nachbeauftragung des IQWiG |
| Unterausschuss Arzneimittel | 11. März 2014 | Beratung des weiteren Vorgehens |
| AG § 35a | 18. März 2014 | Beratung über die Dossierbewertung (Nachbeauftragung) des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens |
| Unterausschuss Arzneimittel | 25. März 2014 | Beratung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 3. April 2014 | Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL |

Berlin, den 3. April 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken