



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 4. August 2016

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Vismodegib (Erivedge®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	5
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	12
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	12
2.4 Therapiekosten	12
3. Bürokratiekosten	15
4. Verfahrensablauf	15

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

Vismodegib wurde als Wirkstoff des Arzneimittels Erivedge® erstmals am 15. August 2013 mit dem zugelassenen Anwendungsgebiet „Erivedge wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom oder lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist.“ in den Verkehr gebracht. Über die Nutzenbewertung von Vismodegib in diesem Anwendungsgebiet hat der G-BA in seiner Sitzung am 6. Februar 2014 beschlossen. Die Geltungsdauer dieses Beschlusses wurde bis zum 15. Februar 2016 befristet.

Am 15. Februar 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel, § 8 Nummer 5 Verfahrensordnung des G-BA, wonach die erforderlichen Nachweise spätestens am Tag des Fristablaufs vorzulegen sind, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. Mai 2016 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 und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 den Allgemeinen Methoden¹ 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

2.1.1 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).²

2.1.2 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.

Entsprechend der Fachinformation wird Vismodegib bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, bei denen eine Operation oder Strahlentherapie nicht geeignet ist, angewendet. Zur Klarstellung, dass vom Anwendungsgebiet von Vismodegib nur Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom umfasst sind, für die keine der nicht-medikamentösen Optionen – Strahlentherapie und Operation – geeignet sind, wird diese Patientengruppe im Folgenden wie folgt formuliert: „Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, für die weder eine Operation noch eine Strahlentherapie geeignet ist.“

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

² Fachinformation Erivedge® 150 mg Hartkapseln (Vismodegib); Stand: März 2016

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.

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

zu 1. Im konkret vorliegenden Anwendungsgebiet zur 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 prinzipiell folgende Maßnahmen in Betracht: Strahlentherapie, Kryotherapie, photodynamische Therapie mit Aminolevulinsäure-Estern, Kürettage, Elektrodesikkation und Lasertherapie oder eine Operation.

Die photodynamische Therapie (PDT) mit Metvix[®] ist „[...] nur zur Behandlung von oberflächlichen und/oder nodulären Basaliomen [...]“ zugelassen (Fachinformation Metvix[®], Galderma Laboratorium GmbH, Stand: Dezember 2012). Zur Behandlung von symptomatischen metastasierten Basalzellkarzinomen oder lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinoms, für die weder eine Operation noch eine Strahlentherapie geeignet ist, ist die PDT demnach nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie „Best-Supportive-Care“ für Vismodegib einzuschließen, da diese nicht regelhaft für die Gesamtheit, sondern nur für einen Teil der vom Anwendungsgebiet von Vismodegib umfassten Patientenpopulation zugelassen ist. Vom Terminus „lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom“ können demnach auch oberflächliche und/ oder noduläre Formen mit nicht infiltrierendem Wachstum umfasst sein, die mit einer photodynamischen Therapie mit Metvix[®] behandelt werden könnten. Innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) besteht jedoch für photodynamische Therapie keine Erstattungsfähigkeit für das Basalzellkarzinom.

zu 3. Entsprechende Beschlüsse des G-BA liegen nicht vor.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation 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 steht ggf. die Möglichkeit einer Operation oder Strahlentherapie als palliative Option im Rahmen einer Best-Supportive-Care zur Verfügung.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Vismodegib wie folgt bewertet:

a) Erwachsene Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom

Für erwachsene Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom ist ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Zur Folgebewertung von Vismodegib wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die in den Befristungsaufgaben geforderten aktuellen Datenschnitte der interventionellen Phase-II-Studien ERIVANCE (SHH4476g; 30-Monats-Update vom 30. Mai 2013), STEVIE (MO25616; Datenschnitt mit 500 Patienten vom 6. November 2013) vorgelegt. Darüber hinaus wird die im ersten Dossier vorgelegte Phase-II-Studie US-EAP (SHH4811g) und die Phase-I-Studie SHH3925g erneut abgebildet.

Die vier Interventionsstudien sind für den Nachweis des Zusatznutzens in der Teilpopulation „Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom“ nicht geeignet, da die Einschlusskriterien nicht dieser Zielpopulation entsprechen. Gemäß Fachinformation ist Vismodegib zur Behandlung des symptomatischen metastasierten Basalzellkarzinoms (BCC) zugelassen. Laut Einschlusskriterien der Studien wurden lediglich Patienten mit histologisch bestätigtem metastasiertem Basalzellkarzinom ohne Berücksichtigung der Symptomatik untersucht. Im Dossier wurden die Daten zu allen Patienten mit metastasiertem Basalzellkarzinom dargestellt, jedoch wurde eine separate Betrachtung der Patienten mit symptomatischer Metastasierung vom pharmazeutischen Unternehmer im aktuellen Dossier aufgrund der unklaren Abgrenzung von Patienten mit symptomatischem metastasierendem BCC und Patienten mit asymptomatisch metastasierendem BCC erneut nicht dargestellt. Folglich liegen keine verwertbaren Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens für diese Teilpopulation vor.

- b) Erwachsene 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

Zur Folgebewertung von Vismodegib wurden vom pharmazeutischen Unternehmer die in den Befristungsaufgaben geforderten aktuellen Datenschnitte der interventionellen einarmigen, offenen Phase-II-Studien ERIVANCE (SHH4476g; 30-Monats-Update vom 30. Mai 2013), STEVIE (MO25616; Datenschnitt mit 500 Patienten vom 6. November 2013) vorgelegt. Darüber hinaus wird die im ersten Dossier vorgelegte einarmige, offene Phase-II-Studie US-EAP (SHH4811g) und die Phase-I-Studie SHH3925g erneut abgebildet.

In die Studie ERIVANCE, die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers die tragende Säule für den Nachweis des Zusatznutzens bildet, ist eine multinational durchgeführte Studie, die im Februar 2009 startete und deren final-konfirmatorischer Datenschnitt im November 2010 erfolgte. Danach wurden alle sechs Monate bis Mai 2013 Updates erhoben, die allesamt im Dossier vorgelegt wurden. Es wurden 104 Patienten eingeschlossen, von denen 71 Patienten ein lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom und 33 Patienten ein metastasiertes Basalzellkarzinom aufwiesen. Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom hatten mindestens eine histopathologisch bestätigte Läsion mit ≥ 10 mm im längsten Durchmesser, die durch einen Chirurgen bestätigt als inoperabel oder für eine Operation kontraindiziert 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.

Aus der Studie STEVIE, die im August 2011 startete, stehen Datenschnitte mit 150, 300, 500 Patienten zur Verfügung. Zusätzlich zum geforderten Datenschnitt mit 500 Patienten wurde der aktuelle Datenschnitt mit 800 Patienten von Januar 2016, der das geplante Ende der Studie bildet, im Stellungnahmeverfahren eingereicht. STEVIE wird vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier ausschließlich zur Bewertung von Sicherheit und Verträglichkeit von Vismodegib herangezogen. Aus diesem Grunde und da die erhobenen Endpunkte Gesamtüberleben und gesundheitsbezogene Lebensqualität seitens des pharmazeutischen Unternehmers nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden, wird diese Studie nicht für den Nachweis des Zusatznutzens in der Teilpopulation „Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom“ herangezogen.

Neben den vier Interventionsstudien legt der pharmazeutische Unternehmer eine Extensionsstudie und drei nicht-interventionelle Studien vor.

In der Extensionsstudie SHH4437g wurden 19 Patienten aus vier anderen Vorgängerstudien des pharmazeutischen Unternehmers mit Vismodegib weiterbehandelt (SHH4429g, SHH4529g, SHH4610g und die Phase-I-Studie SHH3925g). Die Extensionsstudie ist für den Nachweis des Zusatznutzens in der Teilpopulation „Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom“ nicht geeignet, weil nicht zwischen Patienten mit lokal fortgeschrittenem BCC und symptomatischem metastasiertem BCC unterschieden wurde und weil Patienten, die bereits in die Phase-I-Studie SHH3925g eingeschlossen waren, mehrfach in die Bewertung der unerwünschten Ereignisse eingehen würden.

Bei den drei nicht-interventionellen Studien handelt es sich um die einarmigen Beobachtungsstudien RegiSONIC (ML28296) mit Datenschnitt von September 2015, NIELS

(ML29670) mit Datenschnitt von Januar 2016 und Viscusi & Hanke von 2015. Die drei Beobachtungsstudien sind für den Nachweis des Zusatznutzens in der Teilpopulation „Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom“ nicht geeignet, weil diese nicht der höchsten gefundenen Evidenzstufe entsprechen.

Durch die Vorlage der Auswertung der Analyse der gepoolten Sicherheitspopulation kommt der pharmazeutische Unternehmer einer weiteren Befristungsaufgabe aus dem vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren nach. Die Auswertung der Analyse der gepoolten Sicherheitspopulation diene der Erfassung der Häufigkeit der unter der Behandlung mit Vismodegib auftretenden unerwünschten Ereignisse. Hierfür wurden 138 Patienten mit fortgeschrittenem BCC (aBCC) aus den Studien ERIVANCE, SHH4610g, der Phase-I-Studie SHH3925g und der Extensionsstudie SHH4437g berücksichtigt. Die für die gesamte Patientenpopulation relevanten Ergebnisse der gepoolten Analyse sind für den Nachweis des Zusatznutzens in beiden Teilpopulationen „Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom“ und „Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom“ nicht geeignet, weil nicht zwischen Patienten mit lokal fortgeschrittenem BCC und symptomatischem metastasiertem BCC unterschieden wurde und außerdem ein Großteil der Patienten aus der Studie ERIVANCE stammt, der bereits bei der Bewertung von ERIVANCE berücksichtigt wird.

Mortalität

Gesamtüberleben

In der ERIVANCE-Studie wurde der Endpunkt „Gesamtüberleben“ als sekundärer Endpunkt erhoben. Die Zahl der Todesfälle zum Zeitpunkt der final-konfirmatorischen Analyse umfasste neun Patienten (12,7 %) und stieg bis zum letzten Datenschnitt (30-Monats-Update, Mai 2015) auf 16 (22,5%) an. 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.

Morbidität

Objektive Ansprechrate

Die ORR wurde in der Studie ERIVANCE als primärer Endpunkt erhoben. Dazu gingen 96 Patienten in Form der „Efficacy-Evaluable-Population“ in die Wirksamkeitsanalyse ein, die all jene Patienten mit einer zu Studienbeginn durch einen unabhängigen Pathologen bestätigten Diagnose umfasst – davon 63 mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom (laBCC). Die Bewertung der ORR sollte prädefiniert über alle Datenschnitte durch eine unabhängige Bewertungsinstanz (independent review faculty; IRF) und ergänzend dazu zusätzlich durch den Prüfarzt erfolgen. Tatsächlich erfolgte die Bewertung des Tumorsprechens im letzten Datenschnitt (30-Monats-Update von Mai 2015) ausschließlich durch den Prüfarzt und nicht – wie prädefiniert – unabhängig durch ein IRF.

Nach der mündlichen Anhörung legte der pharmazeutische Unternehmer entsprechend der Befristungsaufgaben aus dem vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren die Einzelkom-

ponenten des kombinierten Endpunktes ORR vor. Dabei ist zu kritisieren, dass der pharmazeutische Unternehmer der Einreichung der geforderten Unterlagen erst nach mehrfacher Aufforderung folgte und dass lediglich Daten für den final-konfirmatorischen Datenschnitt vom November 2010 vorgelegt wurden. Die Daten sind auf Ebene der Läsionen und Ulzerationen größtenteils vollständig. Dabei liegen insbesondere keine detaillierten Angaben zu Ulzerationen vor, wodurch nicht eingeschätzt werden kann, wie sich einzelne Ulzerationen von Läsionen bei multipler Läsionslast eines Patienten entwickelt haben. Dennoch ist die Datenlage ausreichend, um die Dauer des Ansprechens näherungsweise bestimmen zu können.

Die objektive Ansprechrate ist ein kombinierter Endpunkt, der sich aus folgenden Morbiditätsparametern zusammensetzt: Bewertung des klinischen Ansprechens, das sich aus der externen Tumorgroße, 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 Digitalfotos und histologische Tumorbiospien der Zielläsionen zu 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 und durch den Prüfarzt beurteilt wurde. Aus den drei Teilendpunkten wurde nach definierten Parametern das klinische Ansprechen bewertet. Die Abweichungen zwischen den Bewertungen des Tumoransprechens durch die Prüfarzte und durch eine unabhängige Bewertungsinstanz (IRF) zeigen, dass die Bewertung der Prüfarzte eventuell zu optimistisch ausfallen kann. Da die unabhängige Bewertung der Ergebnisse der ORR gegenüber der Prüfarzt-Bewertung belastbarer erscheint, werden ausschließlich die IRF-bewerteten Ergebnisse der ORR in der Nutzenbewertung berücksichtigt und herangezogen.

Zum Zeitpunkt des final-konfirmatorischen Datenschnitts wurden auf Patientenebene von den 63 laBCC-Patienten der Efficacy-Evaluable-Population 27 laBCC-Patienten und auf Läsionsebene 44 von 116 Läsionen durch die IRF-Bewertung als Responder eingestuft. Von den 27 Respondern zeigten 22 von 63 laBCC-Patienten (35%) ein klinisches Ansprechen. Bei fünf der 27 durch das IRF als Responder gewerteten laBCC-Patienten wurde das Ansprechen auf Basis radiographischer Kriterien festgestellt. Unter den 22 laBCC-Patienten mit klinischem Ansprechen sind zehn Patienten mit IRF-bewertetem partiellem Tumoransprechen (PR) und zwölf Patienten mit IRF-bewertetem komplettem Tumoransprechen (CR). Bei den 22 laBCC-Patienten mit klinischem Ansprechen wurden die Läsionen über alle Größen hinweg um ca. 50% reduziert, bei vier Patienten erfolgte eine komplette Remission um 100%. In der Hälfte der Fälle beruhte das klinische Ansprechen auf einer deutlichen Reduktion der Läsionsgröße ohne Elimination der Ulzeration oder auf einer Elimination der Ulzeration ohne deutliche Reduktion der Läsionsgröße. Zum Zeitpunkt des 12-Monats-Updates (November 2011) stieg die Zahl der durch die IRF-Bewertung als Responder eingestuften laBCC-Patienten aus der Efficacy-Evaluable-Population von 27 auf 30. Zu diesem Datenschnitt liegen jedoch, wie oben beschrieben, keine Daten zu den ORR-Einzelkomponenten vor, so dass das klinische Ansprechen der Ergebnisse zu den 30 laBCC-Respondern nicht beurteilt werden und die Patientenrelevanz der Daten für diesen Datenschnitt somit nicht zuverlässig eingeschätzt werden kann.

In der Indikation des lokal fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms liegt der Sonderfall vor, dass aufgrund der guten äußeren Sichtbarkeit der Tumorknoten und Ulzerationen, die sich z.T. in deutlich sichtbaren Entstellungen manifestieren und zudem mit einer olfaktorischen

Komponente einhergehen können, der Endpunkt „objektive Ansprechrate“ (ORR) als patientenrelevanter Endpunkt erachtet wird, sofern durch geeignete Operationalisierung gezeigt wird, dass Tumorgröße und Tumorulzerationen relevant zurückgehen. Die durch Vorlage der ORR-Einzelkomponenten ermöglichte Auswertung zeigte Ergebnisse in Form einer relevanten Reduktion der Tumore und Tumorulzerationen durch ein klinisches Ansprechen bei 22 von 63 laBCC-Patienten (35 %) – darunter eine komplette Remission bei vier Patienten (6 %) – die als patientenrelevant zu betrachten sind.

In Bezug auf die Dauer des objektiven Ansprechens unter Vismodegib legt der pharmazeutische Unternehmer wie beschrieben keine Daten vor, die über den final-konfirmatorischen Datenschnitt hinausgehen. Die Fotodokumentation, die für die IRF-Bewertung herangezogen wurde, lässt jedoch den Schluss zu, dass solche Analysen möglich gewesen wären und vorliegen müssten, da diese einen Zeitraum von 96 Wochen im Median umfasst und das IRF-bewertete Ansprechen im Median nach 24 Wochen festgestellt wurde. Da der Anteil der laBCC-Patienten mit klinischem Ansprechen mit 22 von 27 laBCC-Respondern (80 %) recht groß ist, wurde die Kaplan-Meier-Kurve zur Dauer des Ansprechens herangezogen, um die Dauer des Ansprechens bei laBCC-Patienten mit klinischem Ansprechen näherungsweise abschätzen zu können. Daraus ergibt sich, dass die Erkrankung bei laBCC-Patienten mit klinischem Ansprechen im Median nach 8 Monaten fortschritt³.

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 aus Literatur und Sicht klinischer Experten für Spontanremissionen⁴ 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 zum final-konfirmatorischen Datenschnitt der ERIVANCE-Studie beobachteten Größenordnungen der kompletter Remission bei vier von 63 laBCC-Patienten (6 %) aus der Gruppe der 22 Patienten mit klinischem Ansprechen ist in der Literatur nicht belegt.

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 als „Zeit von der ersten Vismodegib-Gabe bis zur Krankheitsprogression oder Tod“ operationalisiert. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug in der Efficacy-Evaluable-Population über alle IRF-bewerteten Datenschnitte der ERIVANCE-Studie (bis auf das fehlende 30-Monats-Update) 9,5 Monate.

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

³ Genentech I. SHH4476g Clinical Study Report, A Pivotal Phase II, Multicenter, Single-Arm, Two-Cohort Trial Evaluating the Efficacy and Safety of GDC-0449 in Patients with Advanced Basal Cell Carcinoma. 2011.

⁴ Modul 4 des Dossiers zu Vismodegib (ERIVEDGE) vom 12.2.2016, Seite 115

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. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Lebensqualität

Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in der Studie ERIVANCE der generische Fragebogen SF-36 verwendet. Der SF-36 dient der Untersuchung des körperlichen und psychischen Wohlbefindens anhand von acht Krankheits-Dimensionen, deren Ergebnisse in einem körperlichen (SF-36 PCS) und einem psychischen (SF-36 MCS) Summenscore zusammengefasst werden. Daten zur allgemeinen Lebensqualität mittels SF-36 wurden zum final-konfirmatorischen Datenschnitt und zum 6- und 12-Monats-Update erhoben und dargestellt, wobei jeweils die Änderungen der Scores gegenüber Baseline angegeben wurden. Zum 18-, 24- und 30-Monats-Update wurde der SF-36 nicht angewandt, was zu kritisieren ist. Der Fragebogen wurde an Tag 1 der Studie sowie zum Studienvisit nach 12 und 24 Wochen und auch zum Studienende angewandt, wobei die Daten zu Studienende aufgrund zu geringer Rücklaufquoten der Fragebögen nicht zur Beurteilung eines Effektes herangezogen werden können.

Im 12-Monats-Update wird für den psychischen Summenscore (SF-36 MCS) nach 12 Wochen eine Änderung zu Baseline um 1,25 Punkte und nach 24 Wochen um 0,97 Punkte gezeigt, die den jeweiligen Daten zum final-konfirmatorischen Datenschnitt ähnlich sind (nach 12 Wochen eine Änderung um -1,9 Punkte und nach 24 Wochen um -2,6 Punkte). Im 12-Monats-Update zeigt der körperliche Summenscore (SF-36 PCS) nach 12 Wochen eine Änderung zu Baseline um -1,87 Punkte und nach 24 Wochen um -2,58 Punkte, die den jeweiligen Daten zum final-konfirmatorischen Datenschnitt nahe kommen.

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 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 30-Monats-Update erhöhte sich der Anteil von Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen auf 39,4 %. Gleichzeitig stieg die Therapieabbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen auf 25,4 %.

Unerwünschte Ereignisse mit einem CTCAE-Grad 3 und höher kamen zum Zeitpunkt des final-konfirmatorischen Datenschnitts bei 46,5 % der Patienten vor. 28,2 % 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 30-Monats-Update auf 60,6 % für die Gesamtbetrachtung von unerwünschten Ereignissen mit Grad 3 und höher. Zu diesem Zeitpunkt lag der Anteil der CTCAE-Grad 3-Patienten bei 35,2 %, der Anteil von CTCAE-Grad 4-Patienten bei 15,5 % und der Anteil von CTCAE-Grad 5-Patienten bei 9,9 %. 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 30-Monats-Update betragen die Anteile an den häufigsten unerwünschten Ereignissen für Muskelspasmen 73,2 %, Haarausfall 66,2 %, Geschmacksstörungen 49,3 %, Übelkeit 32,4 %, Diarrhoe 26,8 %, Obstipation 18,3 %, Erbrechen 15,5 %, Appetitlosigkeit 25,4 %, Gewichtsverlust 54,9 %, Fatigue 43,7 %, Husten 15,5 % und Neoplasien 26,8 %, Plattenepithelkarzinom (12,7 %) und waren gegenüber den Ergebnissen aus dem 18-Monats-Update der vorangegangenen Nutzenbewertung kaum verändert.

Gesamtbewertung:

Für die erneute Nutzenbewertung von Vismodegib nach Fristablauf liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Die Auflagen der Befristung des Erstbeschlusses vom 6. Februar 2014 wurden weitestgehend erfüllt, wenngleich die Daten auf Läsionsebene unvollständig sind und die IRF-bewerteten Einzeldaten zum Endpunkt „Objektives Ansprechen“ lediglich zum final-konfirmatorischen Datenschnitt und nicht zu späteren Datenschnitten der Studie ERIVANCE vorgelegt wurden, wodurch die Dauer des Ansprechens nur näherungsweise ermittelt werden kann.

Die neu vorgelegten, größtenteils vollständigen Ergebnisse zum Endpunkt „Objektives Ansprechen“ zeigen ein in der vorliegenden Therapiesituation vergleichsweise gutes klinisches Ansprechen (22 von 63 laBCC-Patienten (35 %), darunter 4 Komplettremissionen) von relevanter Dauer bei laBCC-Patienten, das in diesem relevanten Ausmaß in der vorliegenden Indikation als patientenrelevant betrachtet wird und mit ausreichender Sicherheit zur Nutzenbewertung herangezogen werden kann.

Diese positiven Effekte stehen jedoch belastenden Nebenwirkungen (ca. 60,6 % mit CTCAE Grad 3-5) und einer relevanten Rate an Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse (25,4 %) sowie den mit der Therapie assoziierten Todesfällen gegenüber.

Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen medizinischer Sachverständiger sowie der hier vorliegenden Therapiesituation gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass die patientenrelevanten positiven Effekte im erzielten Tumoransprechen die schweren Nachteile, die über die Zeit teils leicht anstiegen und teils konstant blieben, überwiegen. Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Vismodegib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care 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 daher insgesamt als gering ein.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens):

Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet. Der Nutzenbewertung liegt lediglich eine einarmige, offene, abgeschlossene Phase-II Studie zugrunde. Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten in der Zielpopulation und der limitierten Datengrundlage zu den patientenrelevanten Endpunkten, der fehlenden Kontrollgruppe und der limitierten Aussagekraft des historischen Vergleichs besteht ein hohes Verzerrungspotenzial für die in der ERIVANCE-Studie beobachteten Effekte, so dass maximal ein Anhaltspunkt hinsichtlich der Aussagesicherheit abgeleitet werden kann.

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

a) Erwachsene Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom

ca. 15 Patienten

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

ca. 280 Patienten

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 Eri-vedge® (Wirkstoff: Vismodegib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 16. Juni 2016):

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 (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002602/WC500146820.pdf) 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 einzuhalten- den Maßnahmen zusammengefasst sind, zu übergeben.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2016).

- a) Patienten mit symptomatischem metastasiertem Basalzellkarzinom
und
- b) Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom

Behandlungsdauer:

Vismodegib wird einmal täglich mit einer 150 mg- Kapsel dosiert.

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.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vismodegib	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Best Supportive Care	kontinuierlich, patientenindividuell unterschiedlich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best Supportive Care	kontinuierlich, patientenindividuell unterschiedlich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Vismodegib	150 mg	1 x 150 mg	1 x 150 mg	365	365 Tabletten mit 150 mg
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Best Supportive Care	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Vismodegib	5531,11 € 150 mg, 28 Tabletten	5216,73 € [1,77 € ⁵ ; 312,61 € ⁶]
Best Supportive Care	patientenindividuell unterschiedlich	
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Best Supportive Care	patientenindividuell unterschiedlich	

Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2016

Kosten für zusätzlich 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 berücksich-

⁵ Rabatt nach § 130 SGB V

⁶ Rabatt nach § 130a SGB V

tigt. 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.

Sonstige GKV-Leistungen:

Keine

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

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf hat der pharmazeutische Unternehmer am 14. Januar 2016 ein Dossier eingereicht. Es wurde von der Geschäftsstelle des G-BA gemäß 5. Kapitel § 11 Absatz 2 VerfO eine formale Vorprüfung auf Vollständigkeit des Dossiers vorgenommen. Das abschließende Dossier hat der pharmazeutische Unternehmer am 15. Februar 2016 gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 5 fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 16. Februar 2016 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 Vismodegib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 12. Mai 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. Mai 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. Juni 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 20. Juni 2016 statt.

Mit Schreiben vom 30. Juni 2016 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von nach dem Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 15. Juli 2016 übermittelt.

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 26. Juli 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. August 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	20. Juni 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	20. Juni 2016	Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung noch nachzureichender Unterlagen
AG § 35a	28. Juni 2016 5. Juli 2016 19. Juli 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. Juli 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. August 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 4. August 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken