

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 – Trametinib

Vom 17. März 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. März 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am TT. MM JJJJ (BAnz AT TT. MM JJJJ Bx), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Trametinib wie folgt ergänzt:**

Trametinib

Beschluss vom: 17. März 2016
In Kraft getreten am: 17. März 2016
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Trametinib ist angezeigt in Kombination mit Dabrafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).¹

Trametinib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Eine Trametinib-Monotherapie hat keine klinische Aktivität bei Patienten gezeigt, deren Erkrankung auf eine vorhergehende Therapie mit einem BRAF-Inhibitor fortschritt (siehe Abschnitt 5.1.).²

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
--

- a) Trametinib-Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Vemurafenib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Vemurafenib:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Trametinib in Kombination mit Dabrafenib bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Vemurafenib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Vemurafenib:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

¹ Gemäß Zulassung vom 25. August 2015

² Gemäß Zulassung vom 30. Juni 2014

Studienergebnisse nach Endpunkten:

- a) Trametinib-Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation:

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

- b) Trametinib in Kombination mit Dabrafenib bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation:

Studie COMBI-v: Trametinib + Dabrafenib vs. Vemurafenib³

Endpunkt	Interventionsgruppe Trametinib + Dabrafenib		Kontrollgruppe Vemurafenib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis</i> <i>n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis</i> <i>n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Mortalität					
Gesamtüberleben					
1. Datenschnitt (17.04.2014)	352	n. e. [18,3; n. e.] 100 (28)	352	17,2 [16,4; n. e.] 122 (35)	HR: 0,69 [0,53; 0,89] 0,005
2. Datenschnitt ^a (13.03.2015)	352	25,6 [22,6; n. e.] 155 (44)	352	18,0 [15,6; 20,7] 194 (55)	HR: 0,66 [0,53; 0,81] < 0,001 AD: +7,6 Monate

(Fortsetzung)

³ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A15-40), sofern nicht anders indiziert

Endpunkt	Interventionsgruppe Trametinib + Dabrafenib		Kontrollgruppe Vemurafenib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median (Monate) [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis</i> <i>n (%)</i>	N	Median (Monate) [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis</i> <i>n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben ^{c, d}	352	11,4 [9,9; 14,9] 166 (47)	352	7,3 [5,8; 7,8] 217 (62)	HR: 0,56 [0,46; 0,69] < 0,001 AD: +4,1 Monate
Symptomatik (Zeit bis zur Verschlechterung) (EORTC QLQ-C30) ^{c, e}					
Fatigue	352	5,3 [3,7; 5,6] 209 (59)	352	3,7 [2,1; 5,6] 214 (61)	HR: 0,85 [0,71; 1,03] 0,104
Übelkeit und Erbrechen	352	15,6 [11,0; n. e.] 137 (39)	352	9,3 [7,4; n. e.] 148 (42)	HR: 0,78 [0,62; 0,99] 0,039 AD: +6,3 Monate
Schmerzen	352	13,6 [9,4; n. e.] 140 (40)	352	5,8 [5,6; 7,7] 171 (49)	HR: 0,61 [0,49; 0,76] < 0,001 AD: +7,8 Monate
Dyspnoe	352	n. e. [15,6; n. e.] 115 (33)	352	n. e. [9,6; n. e.] 121 (34)	HR: 0,84 [0,65; 1,08] 0,179
Schlaflosigkeit	352	n. e. [15,7; n. e.] 105 (30)	352	8,3 [7,3; n. e.] 152 (43)	HR: 0,52 [0,40; 0,67] < 0,001
Appetitverlust	352	n. e. [n. e.; n. e.] 101 (29)	352	9,2 [5,6; n. e.] 154 (44)	HR: 0,48 [0,37; 0,62] < 0,001
Obstipation	352	n. e. [13,0; n. e.] 110 (31)	352	n. e. [n. e.; n. e.] 73 (21)	HR: 1,41 [1,05; 1,90] 0,023
Diarrhö	352	18,5 [11,1; 18,5] 131 (37)	352	5,6 [4,3; 7,4] 181 (51)	HR: 0,51 [0,40; 0,64] < 0,001 AD: +12,9 Monate
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^{c, e}					
	352	12,9 [11,0; n.b.] 137 (39)	352	6,5 [5,6; 8,3] 172 (49)	HR: 0,62 [0,49; 0,77] < 0,001 AD: +6,4 Monate

Endpunkt	Interventionsgruppe Trametinib + Dabrafenib		Kontrollgruppe Vemurafenib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median (Monate) [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis</i> <i>n (%)</i>	N	Median (Monate) [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis</i> <i>n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur Verschlechterung) ^{c, e}					
globaler Gesund- heitsstatus	352	11,1 [8,8; n. e.] 151 (43)	352	5,6 [4,0; 7,4] 181 (51)	HR: 0,64 [0,51; 0,79] < 0,001 AD: +5,5 Monate
körperliche Funktion	352	15,2 [10,2; n. e.] 133 (38)	352	7,4 [5,6; 11,0] 159 (45)	HR: 0,66 [0,53; 0,83] < 0,001 AD: +7,8 Monate
Rollenfunktion	352	9,2 [7,4; 12,45] 169 (48)	352	5,6 [3,8; 5,9] 191 (54)	HR: 0,69 [0,56; 0,85] < 0,001 AD: +3,6 Monate
emotionale Funktion	352	n. e. [15,7; n. e.] 103 (29)	352	13,3 [9,2; n. e.] 118 (34)	HR: 0,70 [0,54; 0,91] 0,008
kognitive Funktion	352	9,4 [7,5; n. e.] 155 (44)	352	7,4 [5,6; 9,3] 165 (47)	HR: 0,77 [0,62; 0,96] 0,020 AD: +2 Monate
soziale Funktion	352	12,3 [9,5; n. e.] 145 (41)	352	5,6 [4,6; 6,8] 191 (54)	HR: 0,59 [0,47; 0,73] < 0,001 AD: +6,7 Monate

(Fortsetzung)

Endpunkt	Interventionsgruppe Trametinib + Dabrafenib		Kontrollgruppe Vemurafenib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median (Monate) [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis</i> <i>n (%)</i>	N	Median (Monate) [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis</i> <i>n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Nebenwirkungen^c (Zeit bis zum ersten Ereignis)					
UE	350	0,3 [0,2; 0,4] 343 (98)	349	0,2 [0,1; 0,2] 345 (99)	–
SUE	350	n. e. [n. e.; n. e.] 131 (37)	349	n. e. [n. e.; n. e.] 122 (35)	HR: 1,03 [0,80; 1,32] 0,819
Abbruch wegen UE	350	n. e. [n. e.; n. e.] 44 (13)	349	n. e. [n. e.; n. e.] 41 (12)	HR: 1,01 [0,66; 1,55] 0,957
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	350	10,1 [6,2; 12,2] 186 (53)	349	2,7 [1,8; 3,6] 224 (64)	HR: 0,65 [0,53; 0,78] < 0,001 AD: +7,4 Monate
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes	350	3,6 [2,5; 4,9] 220 (63)	349	0,3 [0,3; 0,3] 317 (91)	HR: 0,29 [0,24; 0,35] < 0,001 AD: +3,3 Monate
Skelettmuskula- tur, Bindege- webs und Knochenerkrank- ungen	350	10,0 [6,4; 14,7] 176 (50)	349	1,0 [0,7; 1,5] 248 (71)	HR: 0,48 [0,40; 0,59] < 0,001 AD: +9 Monate
Erkrankungen der Atem- wege, des Brustraums und Mediastinums	350	n. e. [n. e.; n. e.] 127 (36)	349	n. e. [n. e.; n. e.] 94 (27)	HR: 1,36 [1,04; 1,78] 0,023
gutartige, bösartige und unspezifische Neu- bildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	350	n. e. [n. e.; n. e.] 34 (10)	349	n. e. [n. e.; n. e.] 148 (42)	HR: 0,17 [0,12; 0,24] < 0,001

(Fortsetzung)

Endpunkt	Interventionsgruppe Trametinib + Dabrafenib		Kontrollgruppe Vemurafenib	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Spezifische UE^g				
Fieber (PT) ^g	350	184 (53) ^h	349	73 (21) ^h
Schüttelfrost (PT)	350	110 (31) ⁱ	349	27 (8) ⁱ

a: Dieser Datenschnitt war nicht prädefiniert, wurde aber von der Zulassungsbehörde zusätzlich angefordert.

b: Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.

c: Ergebnisse des ersten Datenschnitts vom 17.04.2014

d: Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

e: Eine Verminderung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen.

f: Die dargestellten Nebenwirkungen sind aufgrund der unterschiedlich langen Behandlungsdauer in beiden Studienarmen (10 vs. 6 Monate) nur qualitativ bewertbar.

g: Im Studienbericht gab es für Fieber eine weitere Operationalisierung unter dem Begriff Pyrexia, die die folgenden PT enthielt: Fieber, grippeähnliche Erkrankung, Körpertemperatur erhöht und Hyperthermie. Es zeigten sich dabei folgende Ergebnisse: 200 Patienten (57 %) im Kombinationsarm und 89 Patienten (26 %) im Vemurafenibarm.

h: Darunter befanden sich im Kombinationsarm 49 Patienten (14 %) und im Vemurafenibarm 6 Patienten (2 %) mit SUE.

i: Darunter befanden sich im Kombinationsarm 13 Patienten (4 %) und im Vemurafenibarm kein Patient mit SUE.

Verwendete Abkürzungen:
AD: Absolute Differenz; AJCC: American Joint Committee on Cancer; BRAF: Serine/threonine-protein kinase B-Raf (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: preferred term (bevorzugter Begriff); QLQ-C30: Fragebogen zur Lebensqualität (generelle Symptome einer Krebserkrankung); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analogue Scale; vs.: versus

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

a) und b) Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600-mutiertem Melanom; sowohl Trametinib-Monotherapie als auch Trametinib in Kombination mit Dabrafenib:

ca.1400 Patienten

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 Mekinist® (Wirkstoff: Trametinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. Januar 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002643/WC500169657.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Trametinib sollte durch einen auf dem Gebiet der Onkologie 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).

Vor der Einnahme von Trametinib muss bei Patienten die BRAF-V600-Mutation durch einen validierten Test nachgewiesen worden sein.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Trametinib wurde bei Patienten mit Melanom, das bezüglich der BRAF-V600-Mutation negativ getestet wurde, nicht geprüft.

Vorbehandelte Patienten wurden in der für die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie nicht untersucht.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Trametinib-Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Trametinib	105 061,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Vemurafenib	93 108,37 €

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2016, nach Abzug der gesetzlich vorgegebenen Rabatte

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

- b) Trametinib in Kombination mit Dabrafenib bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Trametinib + Dabrafenib	196 129,59 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Vemurafenib	93 108,37 €

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2016, nach Abzug der gesetzlich vorgegebenen Rabatte

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 17. März 2016 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. März 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken