

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 – Cobimetinib

Vom 2. Juni 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. Juni 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 2. Juni 2016 (BAnz AT 28.06.2016 B3), wie folgt zu ändern:

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

Cobimetinib

Beschluss vom: 2. Juni 2016

In Kraft getreten am: 2. Juni 2016

BAnz AT 28.06.2016 B3

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20.11.2015):

Cobimetinib (Cotellic[®]) wird in Kombination mit Vemurafenib angewendet zur Behandlung bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.

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

Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib 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

Studienergebnisse nach Endpunkten (Studie coBRIM¹):

Endpunkt	Interventionsgruppe Cobimetinib + Vemurafenib		Kontrollgruppe Placebo + Vemurafenib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Monate (Median) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Monate (Median) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz
Mortalität					
Gesamtüberleben					
1. Datenschnitt ^a , (09.05.2014)	247	n. e. [n. e.; n. e.] 34 (14)	248	n. e. [n. e.; n. e.] 51 (21)	0,64 [0,42; 1,00] 0,046 -
2. Datenschnitt ^b (19.09.2014)		(OS nicht erhoben)		(OS nicht erhoben)	
3. Datenschnitt ^c (16.01.2015)	247	n. e. [20,7; n. e.] 79 (32)	248	17,0 [15,0; n. e.] 109 (44)	0,65 [0,49; 0,87] 0,003 -
4. Datenschnitt ^d (28.08.2015)	247	22,3 [20,3; n. e.] 114 (46,2)	248	17,4 [15,0; 19,8] 141 (56,9)	0,70 [0,55; 0,90] 0,005 4,9 Monate
5. Datenschnitt ^e (30.09.2015)		(OS nicht erhoben)		(OS nicht erhoben)	
Morbidität					
Progressionsfreies Überleben, IRF-Bewertung ²					
1. Datenschnitt ^{a, 3} (09.05.2014)	247	11,3 [8,5; n. e.] 82 (33,2)	248	6,0 [5,6; 7,5] 117 (47,2)	0,59 [0,45; 0,79] 0,0003 5,3 Monate

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A15-52).² Verblindete Bewertung durch eine Independent Review Facility (IRF).³ Angaben aus Modul 4 des pharmazeutischen Unternehmers.

Endpunkt	Interventionsgruppe Cobimetinib + Vemurafenib		Kontrollgruppe Placebo + Vemurafenib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Monate (Median) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Monate (Median) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
Morbidität (3. Datenschnitt vom 16.01.2015) ^c					
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen (Zeit bis zur Verschlechterung) ^f					
Dyspnoe	206	k. A. 104 (50,5)	204	k. A. 81 (39,7)	1,14 [0,85; 1,53] 0,359
Fatigue	206	k. A. 147 (71,4)	204	k. A. 155 (76,0)	0,74 [0,59; 0,93] 0,011
Schlaflosigkeit	206	k. A. 87 (42,2)	204	k. A. 106 (52,0)	0,61 [0,46; 0,82] < 0,001
Schmerzen	206	k. A. 120 (58,3)	204	k. A. 145 (71,1)	0,60 [0,47; 0,77] < 0,001
Appetitverlust	206	k. A. 114 (55,3)	204	k. A. 113 (55,4)	0,88 [0,68; 1,15] 0,357
Diarrhoe	206	k. A. 148 (71,8)	204	k. A. 101 (50,0)	1,94 [1,51; 2,50] < 0,001
Übelkeit und Erbrechen	206	k. A. 120 (58,3)	204	k. A. 111 (54,4)	1,08 [0,83; 1,40] 0,561
Obstipation	206	k. A. 80 (38,8)	204	k. A. 76 (37,3)	0,93 [0,68; 1,28] 0,654

Endpunkt	Interventionsgruppe Cobimetinib + Vemurafenib			Kontrollgruppe Placebo + Vemurafenib			Intervention vs. Kontrolle
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Zyklus 8 MW (SE)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Zyklus 8 MW (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert
Morbidität (3. Datenschnitt vom 16.01.2015) ^c							
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)							
	203	71,8 (20,3)	-0,5 (1,2)	199	72,8 (20,2)	-3,6 (1,2)	3,14 [0,34; 5,94] 0,028 Hedges' g: 0,22 [0,02; 0,41]

Endpunkt	Interventionsgruppe Cobimetinib + Vemurafenib		Kontrollgruppe Placebo + Vemurafenib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Monate (Median) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Monate (Median) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (3. Datenschnitt vom 16.01.2015) ^c					
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (Zeit bis zur Verschlechterung) ^f					
Globaler Gesundheitsstatus	206	k. A. 125 (60,7)	204	k. A. 133 (65,2)	0,78 [0,61; 1,00] 0,047
Körperliche Funktion	206	k. A. 108 (52,4)	204	k. A. 119 (58,3)	0,70 [0,54; 0,91] 0,009
Rollenfunktion	206	k. A. 146 (70,9)	204	k. A. 138 (67,6)	0,94 [0,75; 1,19] 0,627
Emotionale Funktion	206	k. A. 102 (49,5)	204	k. A. 96 (47,1)	0,91 [0,69; 1,21] 0,518
Kognitive Funktion	206	k. A. 117 (56,8)	204	k. A. 119 (58,3)	0,84 [0,65; 1,08] 0,174
Soziale Funktion	206	k. A. 131 (63,6)	204	k. A. 132 (64,7)	0,81 [0,63; 1,03] 0,084

Endpunkt	Interventionsgruppe Cobimetinib + Vemurafenib		Kontrollgruppe Placebo + Vemurafenib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Monate (Median) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Monate (Median) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
Nebenwirkungen (2. Datenschnitt vom 19.09.2014) ^b					
Zeit bis zum ersten Ereignis					
UE	247	k. A. 244 (99)	246	k. A. 240 (98)	-
SUE	247	k. A. 85 (34)	246	k. A. 64 (26)	1,27 [0,91; 1,75] 0,154
Abbruch wegen UE	247	k. A. 37 (15)	246	k. A. 20 (8)	1,71 [0,99; 2,94] 0,052
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	247	k. A. 176 (71)	246	k. A. 146 (59)	1,30 [1,04; 1,61] 0,019
Spezifische UE					
Alopezie	247	k. A. 37 (15)	246	k. A. 73 (30)	0,41 [0,28; 0,61] < 0,001
Hyperkeratose	247	k. A. 27 (11)	246	k. A. 75 (31)	0,28 [0,18; 0,44] < 0,001
Lichtempfindlichkeits- reaktion	247	k. A. 82 (33)	246	k. A. 45 (18)	1,84 [1,28; 2,65] < 0,001
Diarrhoe	247	k. A. 148 (60)	246	k. A. 76 (31)	2,60 [1,97; 3,44] < 0,001
Übelkeit	247	k. A. 102 (41)	246	k. A. 62 (25)	1,80 [1,31; 2,47] < 0,001
Erbrechen	247	k. A. 60 (24)	246	k. A. 31 (13)	2,03 [1,32; 3,13] 0,001
seröse Retinopathie / Netzhautablösung	247	k. A. 63 (26)	246	k. A. 7 (3)	9,72 [4,45; 21,23] < 0,001

Endpunkt	Interventionsgruppe Cobimetinib + Vemurafenib		Kontrollgruppe Placebo + Vemurafenib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Monate (Median) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Monate (Median) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
Nebenwirkungen (2. Datenschnitt vom 19.09.2014) ^b					
Zeit bis zum ersten Ereignis					
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	247	k. A. 60 (24)	246	k. A. 107 (44)	0,41 [0,30; 0,56] < 0,001
<i>Davon kutane primäre Malignitäten</i> ^g		26 (10,5)		53 (21,5)	k. A.
<p>a: Finale Analyse zum Endpunkt PFS sowie Interimsanalyse zum Endpunkt Gesamtüberleben. b: Zusätzliche Sicherheitsanalyse auf Verlangen der FDA. c: Zusätzliche Wirksamkeitsanalyse auf Verlangen der EMA. d: Finale Analyse zum Endpunkt Gesamtüberleben. e: Finale Analyse zur Sicherheit. f: Zeit bis zur Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert. g: Kutane primäre Malignitäten beinhalten die „Preferred Terms“ (bevorzugten Begriffe) Plattenepithelkarzinom der Haut, Keratoakanthom, Basalzellkarzinom, malignes Melanom (auch in situ), Morbus Bowen, sowie Neoplasie der Haut.</p> <p>Verwendete Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EMA: European Medicines Agency; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FDA: Federal Drug Administration; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Fragebogen zur Lebensqualität (generelle Symptome einer Krebserkrankung); SD: Standardabweichung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: Visual Analogue Scale; vs.: versus</p>					

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

Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600-mutiertem Melanom:

- 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 Cotellic® (Wirkstoff: Cobimetinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 27. April 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003960/WC500198563.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib 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 Behandlungsbeginn muss bei Patienten ein BRAF-V600-Mutation-positiver Tumorstatus durch einen validierten Test nachgewiesen worden sein.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib 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:

Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Cobimetinib	87 844,12 €
Vemurafenib	93 108,37 €
Gesamtkosten	180 952,49 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Vemurafenib	93 108,37 €

Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 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 2. Juni 2016 in Kraft.

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

Berlin, den 2. Juni 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken