

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 – Encorafenib

Vom 22. März 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 22. März 2019 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 22. März 2019 (BAnz AT 16.04.2019 B3), wie folgt zu ändern:

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

Encorafenib

Beschluss vom: 22. März 2019

In Kraft getreten am: 22. März 2019

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. September 2018):

Encorafenib in Kombination mit Binimetinib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.

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

a) Erwachsene nicht-vorbehandelte Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib
oder
- Dabrafenib in Kombination mit Trametinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Encorafenib in Kombination mit Binimetinib gegenüber Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Erwachsene vorbehandelte Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes in Abhängigkeit von der jeweiligen Vortherapie und unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus (hiervon ausgenommen: Dacarbazin und Lomustin).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Encorafenib in Kombination mit Binimetinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

a) Erwachsene nicht-vorbehandelte Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation

Studie COLUMBUS: Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib

Studiendesign: randomisiert, offen, dreiarmlig

Studie coBRIM: Vemurafenib + Cobimetinib vs. Vemurafenib + Placebo

Studiendesign: randomisiert, doppelblind, zweiarmlig

Adjustierter indirekter Vergleich von Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib + Cobimetinib über den Brückenkomparator Vemurafenib:

Mortalität

Endpunkt	Encorafenib + Binimetinib bzw. Vemurafenib + Cobimetinib		Vemurafenib bzw. Vemurafenib + Placebo (Brückenkomparator)		Intervention vs. Kontrolle HR ^a [95 %-KI] p-Wert ^b
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	
Gesamtüberleben					
<i>Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib (COLUMBUS)^c</i>					
	192	33,6 [24,4; 39,2] 105 (54,7)	191	16,9 [14,0; 24,5] 127 (66,5)	0,61 [0,47; 0,79] < 0,001
<i>Vemurafenib + Cobimetinib vs. Vemurafenib + Placebo (coBRIM)^d</i>					
	247	22,3 [20,3; n. b.] 114 (46,2)	248	17,4 [15,0; 19,8] 141 (56,9)	0,70 [0,55; 0,90] 0,005
Adjustierter indirekter Vergleich ^e : <i>Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib + Cobimetinib</i>					0,87 [0,60; 1,24] k. A.

(Fortsetzung)

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A18-61) und dem Addendum (A19-17) sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Endpunkt	Encorafenib + Binimetinib bzw. Vemurafenib + Cobimetinib		Vemurafenib bzw. Vemurafenib + Placebo (Brückenkomparator)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert ^b
Progressionsfreies Überleben^f					
<i>Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib (COLUMBUS)^c</i>					
	192	12,98 [9,69; 18,37] 117 (60,9)	191	7,33 [5,65; 8,31] 136 (71,2)	0,47 [0,36; 0,60] < 0,0001
<i>Vemurafenib + Cobimetinib vs. Vemurafenib + Placebo (coBRIM)^g</i>					
	247	12,3 [9,5; 13,4] 143 (57,9)	248	7,2 [5,6; 7,5] 180 (72,6)	0,58 [0,46; 0,72] < 0,0001
Adjustierter indirekter Vergleich ^e : <i>Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib + Cobimetinib</i>					0,81 [0,57; 1,13] k. A.
Symptomatik					
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen					
<i>Keine verwertbaren Daten</i>					

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen
<i>Keine verwertbaren Daten</i>

Nebenwirkungen

Endpunkt	Encorafenib + Binimetinib bzw. Vemurafenib + Cobimetinib		Vemurafenib bzw. Vemurafenib + Placebo (Brückenkomparator)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR ^a [95 %-KI] p-Wert ^b
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
<i>Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib (COLUMBUS)^c</i>					
	192	0,07 [0,07; 0,20] 189 (98,4)	186	0,20 [0,13; 0,23] 186 (100)	–

Endpunkt	Encorafenib + Binimetinib bzw. Vemurafenib + Cobimetinib		Vemurafenib bzw. Vemurafenib + Placebo (Brückenkomparator)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR ^a [95 %-KI] p-Wert ^b
<i>Vemurafenib + Cobimetinib vs. Vemurafenib + Placebo (coBRIM)^h</i>					
	247	k. A. 244 (98,8)	246	k. A. 240 (97,6)	–
Adjustierter indirekter Vergleich ^e : <i>Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib + Cobimetinib</i>					– ⁱ
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
<i>Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib (COLUMBUS)^c</i>					
	192	37,09 [18,40; n. b.] 74 (38,5)	186	14,13 [9,33; 32,53] 75 (40,3)	0,65 [0,47; 0,91] 0,011
<i>Vemurafenib + Cobimetinib vs. Vemurafenib + Placebo (coBRIM)^h</i>					
	247	k. A. 85 (34,4)	246	k. A. 64 (26,0)	1,27 [0,91; 1,75] 0,154
Adjustierter indirekter Vergleich ^e : <i>Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib + Cobimetinib</i>					– ⁱ
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
<i>Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib (COLUMBUS)^c</i>					
	192	8,38 [6,08; 11,79] 123 (64,1)	186	3,75 [2,37; 6,47] 122 (65,6)	0,63 [0,48; 0,81] < 0,001
<i>Vemurafenib + Cobimetinib vs. Vemurafenib + Placebo (coBRIM)^h</i>					
	247	k. A. 176 (71,3)	246	k. A. 146 (59,3)	1,30 [1,04; 1,61] 0,019
Adjustierter indirekter Vergleich ^e : <i>Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib + Cobimetinib</i>					– ⁱ
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
<i>Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib (COLUMBUS)^c</i>					
	192	n. e. 29 (15,1)	186	n. e. 32 (17,2)	0,62 [0,37; 1,03] 0,063
<i>Vemurafenib + Cobimetinib vs. Vemurafenib + Placebo (coBRIM)^h</i>					
	247	k. A. 37 (15,0)	246	k. A. 20 (8,1)	1,71 [0,99; 2,94] 0,052
Adjustierter indirekter Vergleich ^e : <i>Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib + Cobimetinib</i>					– ⁱ

(Fortsetzung)

Endpunkt	Encorafenib + Binimetinib bzw. Vemurafenib + Cobimetinib		Vemurafenib bzw. Vemurafenib + Placebo (Brückenkomparator)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR ^a [95 %-KI] p-Wert ^b
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
<i>Keine verwertbaren Daten</i>					
<p>a Cox-Proportional-Hazards-Modell b Log-Rank-Test c Datenschnitt 07.11.2017 d Datenschnitt 28.08.2015 e adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al., 1997 (Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.) f Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers g Datenschnitt 16.01.2015 h Datenschnitt 19.09.2014 i Keine Darstellung von Effektschätzern wegen des hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials in mindestens einer der Studien des indirekten Vergleichs. Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs. = versus</p>					

b) Erwachsene vorbehandelte Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation

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

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

a) Erwachsene nicht-vorbehandelte Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation
ca. 840 Patienten

b) Erwachsene vorbehandelte Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation
ca. 550 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 Braftovi® (Wirkstoff: Encorafenib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. März 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/braftovi-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Encorafenib in Kombination mit Binimetinib soll 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 Encorafenib in Kombination mit Binimetinib muss bei den Patienten eine BRAF-V600-Mutation mittels eines validen Tests nachgewiesen worden sein.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Encorafenib in Kombination mit Binimetinib zur Behandlung von nicht-vorbehandelten erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanomen mit einer BRAF-V600-Mutation

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Encorafenib	87.622,94 €
Binimetinib	86.175,46 €
Gesamt Encorafenib + Binimetinib	173.798,40 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Vemurafenib	73.445,30 €
Cobimetinib	71.328,14 €
Gesamt Vemurafenib + Cobimetinib	144.773,44 €
Dabrafenib	70.980,94 €
Trametinib	53.151,54 €
Gesamt Dabrafenib + Trametinib	124.132,49 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. März 2019)

- b) Encorafenib in Kombination mit Binimetinib zur Behandlung von vorbehandelten erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanomen mit einer BRAF-V600-Mutation

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Encorafenib	87.622,94 €
Binimetinib	86.175,46 €
Gesamt Encorafenib + Binimetinib	173.798,40 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Dabrafenib-Monotherapie	70.980,94 €
Dabrafenib	70.980,94 €
Trametinib	53.151,54 €
Gesamt Dabrafenib + Trametinib	124.132,49 €
Ipilimumab-Monotherapie	73.997,52 €
Nivolumab-Monotherapie (14-Tage-Zyklus oder 28-Tage-Zyklus)	76.179,48 €
Ipilimumab	73.997,52 €
Nivolumab ²	62.543,12 €
Gesamt Ipilimumab + Nivolumab	136.540,64 €
Pembrolizumab	103.757,46 €
Trametinib-Monotherapie	53.151,54 €
Vemurafenib-Monotherapie	73.445,30 €
Vemurafenib	73.445,30 €
Cobimetinib	71.328,14 €
Gesamt Vemurafenib + Cobimetinib	144.773,44 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tabax: 1. März 2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

² Beinhaltet die Kosten der Initialphase sowie der Folgebehandlung (die Kosten sind identisch für den 14- und 28-Tage-Zyklus).

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation b)					
Ipilimumab-Monotherapie	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	4	284 €
Nivolumab-Monotherapie (14-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	26	1.846 €
Nivolumab-Monotherapie (28-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	13	923 €
Ipilimumab + Nivolumab					
Nivolumab (Folgebehandlung Nivolumab im 14-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	24	1.704 €
Nivolumab (Folgebehandlung Nivolumab im 28-Tage-Zyklus)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen	71 €	1	14	994 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
	Lösung mit monoklonalen Antikörpern				
Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	4	284 €
Gesamt: 1.278 € - 1.988 €					
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	17	1.207 €

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 22. März 2019 in Kraft.

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

Berlin, den 22. März 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken