

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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 - Cobimetinib

Vom 2. Juni 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 Cobimetinib (Cotellic®) 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	9
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	10
2.4 Therapiekosten	10
3. Bürokratiekosten	12
4. Verfahrensablauf	12

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 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Cobimetinib ist der 15. Dezember 2015. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 30. November 2015 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. März 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 Cobimetinib 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 Cobimetinib 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 Cobimetinib (Cotellic[®]) gemäß Fachinformation

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib zur Behandlung von Patienten mit BRAF-V600-mutiertem 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 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. Neben Cobimetinib sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

Nivolumab, Dabrafenib (als Monotherapie), Dacarbazin, Ipilimumab, Lomustin, Pembrolizumab, Trametinib (als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib), Vemurafenib (als Monotherapie)

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

- zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlung kommen in der Behandlung des Melanoms grundsätzlich die Resektion und/oder die Strahlentherapie in Betracht. Patienten, für welche die Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung angezeigt ist, stellen innerhalb der vom vorliegenden Anwendungsgebiet umschriebenen Patientengruppe Ausnahmefälle dar und werden im Rahmen der vorliegenden Fragestellung nicht betrachtet. Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet wird zudem davon ausgegangen, dass eine Resektion mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist. Die Resektion und/oder die Strahlentherapie wurden daher nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen. Der Einsatz der Resektion und/oder der Strahlentherapie als palliative Therapieoptionen bleibt davon unberührt.
- zu 3. Trametinib (als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib): Beschluss vom 17. März 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.

Pembrolizumab: Beschluss vom 4. Februar 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.

Nivolumab: Beschluss vom 7. Januar 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.

Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet): Beschluss vom 5. Juni 2014 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.

Dabrafenib: Beschluss vom 3. April 2014 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.

Vemurafenib (erneute Bewertung nach Fristablauf): Beschluss vom 6. März 2014 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.

Vemurafenib: Beschluss vom 6. September 2012 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.

Ipilimumab: Beschluss vom 2. August 2012 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V.

Interleukin-2: Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Stand: 05. Mai 2015): Wirkstoffe, die in zulassungsüberschreitenden Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) nicht verordnungsfähig sind: Interleukin-2 in der systemischen Anwendung beim metastasierten malignen Melanom.

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Diesbezüglich ist festzustellen, dass die verfügbare Evidenz zu Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt limitiert ist, insbesondere auf der Evidenzstufe von systematischen Reviews.

Für erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation stehen mit den BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib nach Zulassungsstatus und vorliegender Evidenz zwei spezifische Therapieoptionen zur Verfügung. Im Rahmen der Nutzenbewertung nach §35a SGB V wurden beide Arzneimittel bewertet. In der Nutzenbewertung zeigte Vemurafenib einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Dacarbazin (Beschluss vom 06.03.2014). Für Dabrafenib konnte gegenüber Vemurafenib kein Zusatznutzen festgestellt werden (Beschluss vom 03.04.2014). Hiervon ausgehend wurde Vemurafenib als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten BRAF-V600-Mutation-positiven Melanomen bestimmt.

Unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus kommen für erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation die immuntherapeutischen Wirkstoffe Ipilimumab, Nivolumab und Pembrolizumab sowie

das Chemotherapeutikum Dacarbazin in Betracht. Die Zulassung von Ipilimumab erfolgte zuerst für die zweite Therapielinie (vorbehandelte Patienten) und wurde später auf die erste Therapielinie (nicht-vorbehandelte Patienten) erweitert. In den jeweiligen Nutzenbewertungen des G-BA zeigte Ipilimumab in der Zweitlinien-Therapie einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care. In der Erstlinien-Therapie (neues Anwendungsgebiet) konnte kein Zusatznutzen gegenüber Dacarbazin (BRAF-V600-negative Patienten) sowie Vemurafenib (BRAF-V600-positive Patienten) festgestellt werden, da vom pharmazeutischen Unternehmer keine entsprechenden Daten vorgelegt wurden.

Vemurafenib wird als die Therapieoption mit der deutlich besseren Evidenz in der Erstlinientherapie des BRAF-V600-mutierten Melanoms bewertet. Dabei wurden insbesondere auch die Ergebnisse aus den Nutzenbewertungen von Ipilimumab und Vemurafenib berücksichtigt. In den Stellungnahmen zur vorliegenden Bewertung wurde diesbezüglich keine neue Evidenz eingebracht, die eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie rechtfertigen würde, so dass für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positiven Melanom Vemurafenib als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurde.

Mit Nivolumab, Pembrolizumab sowie der Kombination aus Dabrafenib und Trametinib stehen weitere, in dem vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassene, in der Versorgung noch recht neue Behandlungsoptionen zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist.

Insgesamt ist aufgrund der aktuell dynamischen Entwicklung in der Arzneimitteltherapie des fortgeschrittenen Melanoms nach Neuzulassungen und Einführung von mehreren neuen Wirkstoffen in die Versorgung zu erwarten, dass sich im Zuge einer Weiterentwicklung des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse der Stellenwert der derzeit zur Verfügung stehenden Therapieoptionen ändern kann.

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 Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib wie folgt bewertet:

Für Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten nicht resezierbaren oder metastasierten Melanom liegt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Begründung:

Die Bewertung des G-BA basiert auf den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens und im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten der Pivotal-Studie coBRIM.

In dieser randomisierten, aktiv kontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie wurden 495 Patienten mit histologisch gesichertem nicht resezierbarem (Stadium IIIc) oder metastasierendem (Stadium IV) Melanom und nachgewiesener BRAF-V600-Mutation, einer Interventionsgruppe, in der Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib gegeben wurde oder einer Kontrollgruppe, in der Vemurafenib zusammen mit einem Placebo verabreicht wurde, im Verhältnis 1:1 zugeteilt.

Die Patienten durften laut Einschlusskriterien keine vorangegangene systemische Krebstherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms (Stadium IIIc oder Stadium IV) erhalten haben und mussten einen guten Allgemeinzustand (ECOG-PS \leq 1) aufzeigen. Ein Behandlungswechsel zu Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib war den Patienten der

Kontrollgruppe nicht erlaubt. Alle Studienteilnehmer hatten jedoch die Möglichkeit, nach einer Krankheitsprogression eine andere Therapie zu beginnen.

Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse. Während der Studie wurden insgesamt fünf Datenschnitte durchgeführt.

- Der erste Datenschnitt (09.05.2014) war a priori geplant und stellt die finale Analyse des progressionsfreien Überlebens dar. Zu diesem Datenschnitt liegen Ergebnisse zu allen relevanten Endpunkten vor.
- Der zweite Datenschnitt (19.09.2014) wurde post hoc auf Verlangen der amerikanischen Zulassungsbehörde (FDA) durchgeführt und umfasst ausschließlich Daten zu Nebenwirkungen.
- Der dritte Datenschnitt (16.01.2015) erfolgte post hoc auf Verlangen der europäischen Zulassungsbehörde (EMA). Zu diesem Datenschnitt liegen Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben, zur Morbidität sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Daten zu Nebenwirkungen wurden nicht erhoben.
- Der vierte Datenschnitt (28.08.2015) stellt die finale Analyse des Gesamtüberlebens dar, Daten zu Nebenwirkungen, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zur Morbidität wurden nicht erhoben.
- Der fünfte Datenschnitt (30.09.2015) stellt die finale Analyse zur Sicherheit dar.

Um eine angemessene Abwägung der positiven und negativen Effekte von Cobimetinib auf Basis von möglichst einem Datenschnitt zu ermöglichen, werden für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität die Ergebnisse des dritten Datenschnittes für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Wegen des relativ kurzen Zeitabstands zwischen dem zweiten und dritten Datenschnitt (etwa vier Monate) kann für die Nebenwirkungen auf die Ergebnisse des zweiten Datenschnitts zurückgegriffen werden. Ein fünfter Datenschnitt (30.09.2015) mit aktuelleren Analysen zu Nebenwirkungen liegt zwar vor, die Ergebnisse unterscheiden sich allerdings in ihrer Aussage nicht von den Ergebnissen zum zweiten Datenschnitt.

Laut Fachinformation ist Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib für Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation indiziert, eine Einschränkung bezüglich der Vorbehandlung besteht nicht. Somit sind prinzipiell auch vorbehandelte Patienten von der Zulassung umfasst.

Insbesondere mit Vemurafenib oder Dabrafenib (BRAF-Inhibitoren) vortherapierte Patienten wurden in der für die Nutzenbewertung relevanten Studie coBRIM nicht untersucht. Es ist davon auszugehen, dass eine adäquate Wirksamkeit von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib nur bei BRAF-Inhibitor-naiven Patienten sichergestellt ist.

Mortalität

Gesamtüberleben

In der Studie coBRIM wurde das Gesamtüberleben als sekundärer Endpunkt erhoben. Zum dritten Datenschnitt (16.01.2015) zeigte sich für die Behandlung mit der Kombination aus Cobimetinib und Vemurafenib eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber Vemurafenib in Kombination mit Placebo (Hazard Ratio (HR): 0,65; 95%-Konfidenzintervall (KI) [0,49; 0,87]; $p = 0,003$), wobei die mediane Überlebenszeit im Interventionsarm noch nicht erreicht wurde.

Eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Interventionsarm (HR: 0,66; 95%-KI [0,53; 0,81]; $p < 0,001$) zeigte sich gegenüber dem Vergleichsarm auch zum vierten Datenschnitt (28.08.2015). Die mediane Überlebenszeit unter Cobimetinib und Vemurafenib lag bei 22,3 Monaten gegenüber 17,4 Monaten unter der Vemurafenib und Placebo (Absolute Differenz: +4,9 Monate).

Die vorliegenden Ergebnisse werden als eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer bewertet, womit auf Endpunktebene ein beträchtlicher Zusatznutzen der Kombination aus Cobimetinib und Vemurafenib im Vergleich zur Vemurafenib-Monotherapie festgestellt wird.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (IRF-Bewertung)

Das Progressionsfreie Überleben, operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod oder bis zum Krankheitsprogress, war der primäre Endpunkt der Studie. Eine Independent Review Facility (IRF) wurde eingesetzt, welche unabhängig sowohl das Vorliegen als auch den Zeitpunkt der Progression mittels bildgebender Verfahren nach RECIST-Kriterien beurteilte. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 11,3 Monate für die Cobimetinib-Vemurafenib-Kombination gegenüber 6,0 Monaten in der Kontrollgruppe (Absolute Differenz: 5,3 Monate). Der Unterschied ist statistisch signifikant (HR 0,59; 95%-KI [0,45; 0,79], $p < 0,001$).

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgte nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren. 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.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Die Daten zur tumorbedingten Symptomatik wurden mittels der Symptomskalen des Patientenfragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Die Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) im Vergleich zum Ausgangswert (Responderanalysen) werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Für die Endpunkte Schmerzen (HR 0,60; 95%-KI [0,47; 0,77], $p < 0,001$), Schlaflosigkeit (HR 0,61; 95%-KI [0,46; 0,82], $p < 0,001$) und Fatigue (HR 0,74; 95%-KI [0,59; 0,93], $p < 0,011$) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Kombination aus Cobimetinib und Vemurafenib.

Für den Endpunkt Diarrhoe (HR 0,78; 95%-KI [0,62; 0,99], $p < 0,039$) zeigte sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Interventionsarms.

Für die Endpunkte Dyspnoe, Appetitverlust, Übelkeit und Erbrechen sowie Obstipation zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitszustand (visuelle Analogskala des EQ-5D)

Die Erhebung des Gesundheitszustandes erfolgte in der Studie mittels der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens EQ-5D. Es zeigte sich für die mittlere Veränderung bis zum achten Zyklus ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib, jedoch lag das 95%-Konfidenzintervall des Hedges' g nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle. Somit lässt sich nicht ableiten, dass der vorliegende Effekt relevant ist.

In der Gesamtschau der Endpunkte zur Morbidität ergibt sich in Anbetracht der Ergebnisse zur Symptomatik ein Vorteil der Kombination aus Cobimetinib und Vemurafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib.

Gesundheitsbezogenen Lebensqualität

EORTC-QLQ-C30

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Funktionsskalen des Patientenfragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Die Analysen Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskalen (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) im Vergleich zum Ausgangswert (Responderanalysen) werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus (HR 0,78; 95%-KI [0,61; 1,00], $p = 0,047$) und körperliche Funktion (HR 0,70; 95%-KI [0,54; 0,91], $p = 0,009$) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Kombination aus Cobimetinib und Vemurafenib.

Für beide Endpunkte zeigte sich jeweils ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Demnach profitieren Patienten die älter als 65 Jahre sind in Bezug auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität möglicherweise nicht von einer Therapie mit Cobimetinib und Vemurafenib. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon jedoch unberührt.

Für die Endpunkte Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamtschau der Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergibt sich ein Vorteil der Kombination aus Cobimetinib und Vemurafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib.

Nebenwirkungen

Wegen der unterschiedlichen Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen werden für die Bewertung des Zusatznutzens die zeitadjustierten Analysen herangezogen.

SUE

Für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib (HR 1,30; 95%-KI [1,04; 1,61], $p = 0,019$).

Spezifische UE

Für die Endpunkte Lichtempfindlichkeitsreaktion (HR 1,84; 95%-KI [1,28; 2,65], $p < 0,001$) Diarrhö (HR 2,60; 95%-KI [1,97; 3,44], $p < 0,001$), Übelkeit (HR 1,80; 95%-KI [1,31; 2,47], $p < 0,001$), Erbrechen (HR 2,03; 95%-KI [1,32; 3,13], $p < 0,001$) und seröse Retinopathie/Netzhautablösung (HR 9,72; 95%-KI [4,45; 21,23], $p < 0,001$) zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib.

Für die Endpunkte Alopezie (HR 0,41; 95%-KI [0,28; 0,61], $p < 0,001$), Hyperkeratose (HR 0,28; 95%-KI [0,18; 0,44], $p < 0,001$) und „gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen“ (HR 0,41; 95%-KI [0,30; 0,56], $p < 0,001$) zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib.

In der Gesamtschau aller Endpunkte zu Nebenwirkungen zeigten sich sowohl positive als auch negative Effekte für die Kombinationstherapie aus Cobimetinib und Vemurafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Insgesamt werden die im Interventionsarm beobachteten negativen Effekte als für die Patienten bedeutend, aber überwiegend als kontrollierbar und behandelbar eingestuft. Zudem zeigen sich für die Cobimetinib-Vemurafenib-Kombination deutlich weniger unerwünschte Ereignisse, die als „gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen“ klassifiziert wurden und denen in der Vemurafenib-Therapie in Bezug auf das Auftreten von Sekundärmalignomen eine besondere Relevanz zukommt. Insbesondere unter Berücksichtigung der vorliegenden Schwere der Erkrankung führen die auftretenden negativen Effekte in der Bewertung des G-BA nicht zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

Gesamtbewertung

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens der Kombination aus Cobimetinib mit Vemurafenib 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 als beträchtlich ein.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen ergibt sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV für Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, dem insbesondere eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer, bei zugleich positiven Effekten auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und überwiegend positiven Effekten auf die krankheitsbedingte Symptomatik zugrunde liegt. In der Gesamtschau aller Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen zeigten sich sowohl Vorteile als auch Nachteile der Kombinationstherapie aus Cobimetinib und Vemurafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Insgesamt werden die im Interventionsarm beobachteten Nebenwirkungen als für die Patienten bedeutend, aber überwiegend als kontrollierbar und behandelbar eingestuft. Unter Berücksichtigung der vorliegenden Schwere der Erkrankung führen die auftretenden negativen Effekte in der Bewertung des G-BA jedoch nicht zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Da die Ergebnisse von nur einer Studie der Nutzenbewertung zugrunde liegen, können in der vorliegenden Bewertung maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

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 (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss unverändert die Anzahl von ca. 1 400 Patienten für das vorliegende Anwendungsgebiet „Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-mutiertem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“ zugrunde (vgl. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dabrafenib vom 3. April 2014 / Vemurafenib vom 6. März 2014 / 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 Patienten in der GKV 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 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2016).

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.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Cobimetinib	Tag 1-21, 28-Tage-Zyklus, 1 x täglich	13 Zyklen	21	273
Vemurafenib	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Vemurafenib	kontinuierlich, 2 x täglich	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:					
Cobimetinib	20 mg	1 x 60 mg	3 x 20 mg	273	819 Tabl. mit 20 mg
Vemurafenib	240 mg	2 x 960 mg	8 x 240 mg	365	2 920 Tabl. mit 240 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Vemurafenib	240 mg	2 x 960 mg	8 x 240 mg	365	2 920 Tabl. mit 240 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Cobimetinib	7 164,93 € 20 mg, 63 Tabletten	6 757,24 € [1,77 € ² ; 405,92 € ³]
Vemurafenib	1 892,20 € 240 mg, 56 Tabletten	1 785,64 € [1,77 € ² ; 104,79 € ³]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Vemurafenib	1 892,20 € 240 mg, 56 Tabletten	1 785,64 € [1,77 € ² ; 104,79 € ³]

Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 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 berücksichtigt. 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

² Rabatt nach § 130 SGB V

³ Rabatt nach § 130a SGB V

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

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 4. Juli 2014, eingegangen am 7. Juli 2014, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. August 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 11. September 2014 statt.

Am 30. November 2015 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Cobimetinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. Dezember 2015 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 Cobimetinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. März 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. März 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. April 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 25. April 2016 statt.

Mit Schreiben vom 26. April 2016 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 12. Mai 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 24. Mai 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. Juni 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. August 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
AG § 35a	19. April 2016	Information über eingegangene Stellung- nahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	25. April 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	3. Mai 2016 17. Mai 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfah- rens
Unterausschuss Arzneimittel	24. Mai 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	2. Juni 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 2. Juni 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken