

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 – Encorafenib

Vom 22. März 2019

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 Encorafenib (Braftovi®) gemäß Fachinformation.....	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
2.1.4 Kurzfassung der Bewertung	12
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	13
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	14
2.4 Therapiekosten.....	14
3. Bürokratiekosten	20
4. Verfahrensablauf	20

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 folgenden 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 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Encorafenib ist der 1. Oktober 2018. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 27. September 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2019 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 Encorafenib 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 Encorafenib 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 Encorafenib (Braftovi®) gemäß Fachinformation

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

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

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

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

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 dagegensprechen.

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.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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 Encorafenib in Kombination mit Binimetinib sind im vorliegenden Anwendungsgebiet (fortgeschrittenes Melanom) Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: Cobimetinib, Dabrafenib, Dacarbazin, Ipilimumab, Lomustin, Nivolumab, Pembrolizumab, Talimogen laherparepvec, Trametinib sowie Vemurafenib.
- zu 2. Als Zielpopulation wird von denjenigen Patienten ausgegangen, für die eine Resektion und / oder Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Der Einsatz der Resektion und / oder Strahlentherapie als palliative Therapieoption bleibt davon unberührt.
- zu 3. Zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA vor:
Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
 - Ipilimumab: Beschluss vom 2. August 2012
 - Vemurafenib: Beschluss vom 6. März 2014
 - Dabrafenib: Beschluss vom 3. April 2014
 - Ipilimumab: Beschluss vom 5. Juni 2014
 - Nivolumab: Beschluss vom 7. Januar 2016
 - Pembrolizumab: Beschluss vom 4. Februar 2016
 - Dabrafenib (in Kombination mit Trametinib): Beschluss vom 17. März 2016
 - Trametinib: Beschluss vom 17. März 2016
 - Cobimetinib (in Kombination mit Vemurafenib): Beschluss vom 2. Juni 2016
 - Nivolumab (in Kombination mit Ipilimumab): Beschluss vom 15. Dezember 2016
 - Talimogen laherparepvec: Beschluss vom 15. Dezember 2016
 - Nivolumab (in Kombination mit Ipilimumab): Beschluss vom 7. Dezember 2017
 - Nivolumab (in Kombination mit Ipilimumab): Beschluss vom 20. Dezember 2018
 - Ipilimumab (in Kombination mit Nivolumab): Beschluss vom 20. Dezember 2018
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.
Vor dem Hintergrund, dass das vorliegende Anwendungsgebiet sowohl nicht-vorbehandelte als auch vorbehandelte Patienten umfasst, sieht der G-BA es als

sachgerecht an, das Anwendungsgebiet in die entsprechenden Patientenpopulationen zu unterteilen.

Nach der Einführung mehrerer neuer Behandlungsoptionen in der Arzneimitteltherapie des nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanoms ist heutzutage von einer etablierten Zweitlinienbehandlung im Anwendungsgebiet auszugehen. Des Weiteren unterscheiden sich die zweckmäßigen Vergleichstherapien für Patientenpopulationen der ersten und zweiten Therapielinie, was eine Unterteilung der Patienten in vorbehandelte und nicht vorbehandelte Patienten für die Nutzenbewertung notwendig macht. Es lässt sich nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse kein eindeutiger Standard hinsichtlich der Therapiesequenz in der Erst- und Zweitlinientherapie definieren und somit können für vorbehandelte Patienten auch andere Therapien, als die für die nicht-vorbehandelten Patienten bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapien, in Betracht kommen.

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

Für erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation stehen als Monotherapien die BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib zur Verfügung, sowie der MEK-Inhibitor Trametinib. Des Weiteren stehen folgende Kombinationen aus BRAF- und MEK-Inhibitoren zur Verfügung: Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib, Dabrafenib in Kombination mit Trametinib, sowie Encorafenib in Kombination mit Binimetinib.

Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurden alle Therapieoptionen bewertet.

In der Nutzenbewertung zeigte der Wirkstoff Vemurafenib einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Dacarbazin (Beschluss vom 6. März 2014). Für Dabrafenib konnte gegenüber Vemurafenib kein Zusatznutzen festgestellt werden (Beschluss vom 3. April 2014).

Gegenüber Vemurafenib zeigte sowohl die Kombination aus Vemurafenib und Cobimetinib (Beschluss vom 2. Juni 2016) als auch die Kombination aus Dabrafenib und Trametinib (Beschluss vom 17. März 2016) einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Die zusätzliche Gabe eines MEK-Inhibitors führte insbesondere zu einer Verlängerung der Überlebensdauer. Für eine Monotherapie mit dem MEK-Inhibitor Trametinib konnte hingegen kein Zusatznutzen festgestellt werden (Beschluss vom 17. März 2016).

Ein Zusatznutzen von Pembrolizumab, Ipilimumab, Nivolumab und Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab gegenüber den BRAF-Inhibitoren oder einem BRAF-Inhibitor in Kombination mit einem MEK-Inhibitor ist bisher nicht durch Studien belegt. Im Rahmen der jeweiligen Nutzenbewertung wurde für Pembrolizumab, Ipilimumab, Nivolumab und Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab für Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor keine direkt vergleichende Evidenz vorgelegt, die einen Vorteil dieser Wirkstoffe gegenüber der jeweiligen Vergleichstherapie (BRAF-Inhibitor bzw. BRAF-Inhibitor in Kombination mit einem MEK-Inhibitor) zeigt.

Insbesondere unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Nutzenbewertungen des G-BA, als auch den Therapieempfehlungen in aktuellen Leitlinien, wird den BRAF-Inhibitoren in Kombination mit MEK-Inhibitoren (Vemurafenib in Kombination mit

Cobimetinib sowie Dabrafenib in Kombination mit Trametinib) vom G-BA ein evidenzbasiert höherer Stellenwert gegenüber anderen möglichen Therapieoptionen beigemessen. Daher werden allein die Anti-BRAF/MEK-Kombinationen Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib oder Dabrafenib in Kombination mit Trametinib als eine zweckmäßige Vergleichstherapie für nicht-vorbehandelte Patienten mit BRAF-V600-mutiertem Melanom bestimmt. Aus der vorliegenden Evidenz lässt sich keine Präferenz für eine der beiden Therapieoptionen ableiten, weshalb Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib und Dabrafenib in Kombination mit Trametinib als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien angesehen werden.

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

Für die Patientenpopulation der vorbehandelten Patienten lässt sich nach der vorliegenden Evidenz, einschließlich der entsprechenden Nutzenbewertungen des G-BA, keine Standardtherapie bestimmen, die regelhaft anderen Therapieoptionen vorzuziehen wäre. Die Therapie erfolgt patientenindividuell nach Maßgabe des Arztes, hier insbesondere in Abhängigkeit von der Vortherapie. Der Zulassungsstatus der Arzneimittel ist dabei zu berücksichtigen.

Von einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes können unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus BRAF-Inhibitoren (Dabrafenib, Vemurafenib) und MEK-Inhibitoren (Cobimetinib, Trametinib), sowie Immuncheckpoint-Inhibitoren (PD-1-Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab, CTLA-4-Inhibitor Ipilimumab) umfasst sein. Die Evidenz zu den zugelassenen Chemotherapien Dacarbazin und Lomustin hingegen ist limitiert und ihr Stellenwert in der Versorgung mittlerweile gering, so dass diese keine zweckmäßigen Vergleichstherapien darstellen. Hinsichtlich der Evidenzgrundlage, dem Stellenwert in der Versorgung und unter Berücksichtigung des nicht belegten Zusatznutzens (Beschluss vom 15. Dezember 2016) gilt dies auch für Talimogen laherparepvec.

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 Encorafenib wie folgt bewertet:

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

Für nicht-vorbehandelte Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

In Ermangelung einer direkt vergleichenden Studie von Encorafenib in Kombination mit Binimetinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib zieht der pharmazeutische Unternehmer für den Nachweis des Zusatznutzens einen adjustierten indirekten Vergleich heran. Für diesen indirekten Vergleich über den Brückenkompator Vemurafenib schließt der pharmazeutische Unternehmer die Studie COLUMBUS mit Encorafenib in Kombination mit Binimetinib im Vergleich zu

Vemurafenib und die Studie coBRIM mit Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib im Vergleich zu Vemurafenib in Kombination mit Placebo ein.

Studie COLUMBUS

Bei der COLUMBUS Studie handelt es sich um eine randomisierte, offene, aktiv kontrollierte, multizentrische dreiarmlige Phase-III-Studie. Relevant für die vorliegende Nutzenbewertung sind der Encorafenib + Binimetinib-Arm und der Vemurafenib-Arm der Studie.

Die Studienpopulation umfasste erwachsene Patienten mit histologisch gesichertem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC oder IV gemäß AJCC², 7. Edition) und einer nachgewiesenen BRAF-V600-E/K-Mutation.

Die Patienten mussten zudem einen guten Allgemeinzustand (Eastern Cooperative Oncology Performance Status [ECOG-PS] von 0 oder 1) aufweisen und durften nur Metastasen des Zentralnervensystems haben, wenn diese behandelt waren.

Gemäß Einschlusskriterien durften die Patienten eine Erstlinien-Immuntherapie für das nicht resezierbare oder metastasierte Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation erhalten haben. Da insgesamt aber nur etwa 4 % der Patienten eine Vorbehandlung mit einer Erstlinien-Immuntherapie erhalten haben, kann die Gesamtpopulation der Studie COLUMBUS für die Teilpopulation der nicht-vorbehandelten Patienten herangezogen werden.

Es wurden insgesamt 192 Patienten in den Encorafenib + Binimetinib-Arm und 191 Patienten in den Vemurafenib-Arm der Studie randomisiert. Die Randomisierung wurde nach den Faktoren Grad der Metastasierung (IIIB + IIIC + M1a + M1b / M1c), ECOG-PS (0 / 1) und Erstlinien-Immuntherapie (ja / nein) stratifiziert.

Die Behandlung mit Encorafenib in Kombination mit Binimetinib oder Vemurafenib erfolgte bis zur Progression, zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizität, zur Entscheidung des Prüfarztes, zum Rückzug der Einverständniserklärung, Lost to Follow-up, vorzeitigem Studienende oder Tod. Unter bestimmten Bedingungen war nach Ermessen des Prüfarztes auch eine Weiterbehandlung von Patienten nach Progression erlaubt.

Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS), sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE). Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen des 2. Datenschnitts vom 7. November 2017. Dieser diente als Interimsauswertung zum Gesamtüberleben. Die Analyse erfolgte gemäß Amendment 5 des Studienprotokolls nach 232 Todesfällen. Die finale Analyse zum Gesamtüberleben steht noch aus.

Die derzeit noch laufende Studie wird an 162 Zentren in 29 Ländern weltweit durchgeführt.

Studie coBRIM

Bei der Studie coBRIM handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte, multizentrische zweiarmlige Phase-III-Studie.

Die Studienpopulation umfasste erwachsene Patienten mit histologisch gesichertem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (Stadium IIIC oder IV gemäß AJCC, 7. Edition) und BRAF-V600-Mutation. Die Patienten durften nur Metastasen des Zentralnervensystems haben, wenn diese behandelt waren und mussten einen guten Allgemeinzustand (entsprechend einem ECOG-PS von 0 oder 1) aufweisen.

Gemäß Einschlusskriterien durften die Patienten keine vorangegangene systemische Krebstherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms (Stadium IIIC oder Stadium IV) erhalten haben.

² American Joint Committee on Cancer

Es wurden insgesamt 495 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert (N = 247 Vemurafenib + Cobimetinib-Arm; N = 248 Vemurafenib-Arm). Stratifizierungsfaktoren stellten die geografische Region (Nordamerika / Europa / Australien, Neuseeland und andere) und der Grad der Metastasierung (IIC + M1a + M1b / M1c) zu Studienbeginn dar.

Die Therapie mit Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib oder Vemurafenib in Kombination mit Placebo erfolgte bis zur Krankheitsprogression, zur Rücknahme der Einverständniserklärung, zum Auftreten inakzeptabler Toxizität oder bis zum Tod.

Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, krankheitsspezifische Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE).

Für das Gesamtüberleben werden für den indirekten Vergleich die Daten des finalen Datenschnitts (28. Mai 2015) herangezogen. Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität werden für die Studie coBRIM die Daten vom 3. Datenschnitt vom 16. Januar 2015 herangezogen. Zu diesem Datenschnitt ist die mediane Behandlungsdauer im Brückenarm hinreichend vergleichbar zur Studie COLUMBUS. Für die Endpunkte zu den unerwünschten Ereignissen werden die Ergebnisse vom 2. Datenschnitt vom 19. September 2014 herangezogen, da diese zum Datenschnitt vom 16. Januar 2015 nicht vorliegen, die medianen Beobachtungs- und Behandlungsdauern aber trotzdem vergleichbar sind.

Die derzeit noch laufende Studie wird an 133 Zentren in 19 Ländern in Europa, Asien, Nordamerika, Australien und Neuseeland durchgeführt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Encorafenib in Kombination mit Binimetinib und Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib (Hazard Ratio: 0,87 [0,60; 1,24], p-Wert = k. A.). Ein Zusatznutzen von Encorafenib in Kombination mit Binimetinib gegenüber Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib ist somit für das Gesamtüberleben nicht belegt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Hazard Ratio: 0,81 [0,57; 1,13], p-Wert = k. A.).

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 den vorliegenden Studien über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). 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

Die Symptomatik wurde in den Studien COLUMBUS und coBRIM mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Es wurde die Zeit bis zum Auftreten einer Verschlechterung des jeweiligen Scores um mindestens 10 Einheiten betrachtet.

Die Erhebung der Daten unterscheidet sich zwischen den Studien:

In der Studie COLUMBUS wurde der EORTC QLQ-C30 ab dem Zeitpunkt der Randomisierung alle 8 Wochen während der ersten 2 Jahre und anschließend alle 12 Wochen bis zum Therapieabbruch wegen Progression, Lost to Follow-up oder Tod erhoben. Wurde die Studienmedikation aus anderen Gründen abgebrochen, sollte der Endpunkt weiter bis zur Progression, Lost to Follow-up oder Tod erhoben werden. Zudem wurde der Fragebogen zum Behandlungsende und zum Sicherheits-Follow-up 4 Wochen nach Behandlungsende erhoben.

In der Studie coBRIM wurde der Fragebogen zu Behandlungsbeginn und dann während der ersten 2 Monate alle 2 Wochen sowie anschließend alle 8 Wochen bis zur letzten Dosis der Studienmedikation erhoben. Zudem wurde der Fragebogen zum Behandlungsende und 4 Wochen nach Behandlungsende erhoben.

Im Vergleich wurde der EORTC QLQ-C30 in der Studie coBRIM gerade zu Studienbeginn in kürzeren Abständen als in der Studie COLUMBUS erhoben. In der Studie coBRIM war die Erhebung an die Behandlung geknüpft, während in der Studie COLUMBUS für einen Teil der Patienten der Fragebogen über das Behandlungsende hinaus erhoben wurde. Eine Verschlechterung kann daher in der Studie coBRIM systematisch bereits zu einem früheren Zeitpunkt als in der Studie COLUMBUS erfasst werden.

Aufgrund der unterschiedlichen Erhebungsstrategien in den Studien COLUMBUS und coBRIM und deren unklaren Auswirkungen, werden die Daten zur Krankheitssymptomatik im Rahmen eines indirekten Vergleichs insgesamt als nicht verwertbar angesehen.

Gesundheitszustand

Der Gesundheitszustand wurde in den Studien COLUMBUS und coBRIM mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D (EQ-5D VAS) erhoben.

Die im Zusammenhang mit der Erhebung der Krankheitssymptomatik genannten Einschränkungen der Daten aufgrund unterschiedlicher Messstrategien in den Studien COLUMBUS und coBRIM treffen gleichermaßen auf die Erhebung des Gesundheitszustands zu.

Somit werden die Daten zum Gesundheitszustand im Rahmen eines indirekten Vergleichs insgesamt als nicht verwertbar angesehen.

Lebensqualität

Die gesundheitspezifische Lebensqualität wurde in den Studien COLUMBUS und coBRIM mittels der Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Es wurde die Zeit bis zum Auftreten einer Verschlechterung des jeweiligen Scores um mindestens 10 Einheiten betrachtet.

Die im Zusammenhang mit der Erhebung der Krankheitssymptomatik genannten Einschränkungen der Daten aufgrund unterschiedlicher Messstrategien in den Studien COLUMBUS und coBRIM treffen gleichermaßen auf die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu.

Daher werden die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, entsprechend der Ausführungen im Abschnitt „Symptomatik“, als nicht verwertbar angesehen.

Nebenwirkungen

Zwischen den Brückenarmen der beiden Studien COLUMBUS und coBRIM zeigen sich Unterschiede bei den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen. In der Studie COLUMBUS wurden im Vemurafenib-Arm bei allen Endpunkten zu den Nebenwirkungen höhere Raten an Ereignissen beobachtet als im Brückenarm der Studie coBRIM. Diese Unterschiede können durch eine unterschiedliche Herangehensweise in der Nachbeobachtung der UE und in der Weiterbehandlung mit Vemurafenib nach Progression in der Studie COLUMBUS begründet sein.

Nachbeobachtung der UE

In der Studie COLUMBUS wurden UE bis 30 Tage nach Abbruch der Studienmedikation nachbeobachtet, unabhängig davon, ob in der Zeit eine Folgetherapie begonnen wurde. In der Studie coBRIM erfolgte die Nachbeobachtung von UE bis 28 Tage nach Abbruch der Studienmedikation oder bis zu Beginn einer Folgetherapie.

In seiner schriftlichen Stellungnahme stellt der pharmazeutische Unternehmer für die Studie COLUMBUS Daten zu Ereignissen dar, die nach Beginn einer Folgetherapie erstmals aufgetreten sind. Den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers nach traten nur in Einzelfällen UE erstmals nach Beginn der Folgetherapie auf. Der G-BA sieht es als plausibel an, dass die wenigen Ereignisse keinen maßgeblichen Einfluss auf die Ereigniszeitanalysen des indirekten Vergleichs haben.

Weiterbehandlung mit Vemurafenib nach Progression

Abweichend von den Vorgaben der Fachinformation zu Vemurafenib wurden in der Studie COLUMBUS 17,8 % der Patienten auch nach Progression, festgestellt durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee, weiter mit Vemurafenib behandelt, während in der Studie coBRIM die Behandlung gemäß Fachinformation bis zur Progression erfolgte.

Der pharmazeutische Unternehmer argumentiert in seiner Stellungnahme, dass im Gegensatz zur Studie COLUMBUS in der Studie coBRIM die Progression der Erkrankung von dem Prüfarzt festgestellt wurde. Daher müssten auch für die Studie COLUMBUS nur die wenigen Patienten betrachtet werden, die nach Progression, festgestellt durch den Prüfarzt, weiter mit Vemurafenib behandelt wurden.

Da die Studie coBRIM im Gegensatz zur Studie COLUMBUS verblindet durchgeführt wurde, ist jedoch von einem geringeren Risiko der Beeinflussung des Prüfarztes durch die Art der Therapie auszugehen. Daher sind aus Sicht des G-BA die Bewertungen des verblindeten Komitees der Studie COLUMBUS mit den Bewertungen des Prüfarztes der Studie coBRIM vergleichbar.

Verzerrungspotential für die Endpunkte Therapieabbruch wegen UE, SUE und schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Aufgrund des im Gegensatz zur coBRIM-Studie offenen Studiendesigns der Studie COLUMBUS bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UE.

Des Weiteren liegt aufgrund potenziell informativer Zensierung in der Studie COLUMBUS ein hohes endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial für die Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) vor. Somit ist nach Ansicht des G-BA eine Effektschätzung für den indirekten Vergleich nicht ausreichend ergebnissicher.

Auswahl spezifischer UE

Zu den spezifischen UE liegen unvollständige Informationen vor. Für die Studie coBRIM sind nur für eine Auswahl an UE zeitadjustierte Auswertungen verfügbar. Aufgrund der deutlich unterschiedlichen Behandlungszeiten im Behandlungsarm Encorafenib in Kombination mit Binimetinib der Studie COLUMBUS und im Behandlungsarm Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib der Studie coBRIM sieht der G-BA es als nicht sachgerecht an, eine Auswahl und eine Auswertung spezifischer UE auf Basis der Anteile von Patienten mit Ereignis vorzunehmen.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass deutliche Unsicherheiten hinsichtlich der Nebenwirkungen bestehen, sodass auf Basis des vorgelegten indirekten Vergleichs eine Bewertung der unerwünschten Ereignisse nicht möglich ist.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Encorafenib in Kombination mit Binimetinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation liegen Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen gegenüber Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib vor.

Die vorliegende Bewertung basiert auf einem adjustierten indirekten Vergleich der Phase-III-Studien COLUMBUS (Encorafenib in Kombination mit Binimetinib vs. Vemurafenib) und coBRIM (Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib vs. Vemurafenib in Kombination mit Placebo) über den Brückenkomparator Vemurafenib.

Auf Basis des indirekten Vergleichs sind einzig die Ergebnisse zur Mortalität hinreichend aussagekräftig.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Encorafenib in Kombination mit Binimetinib und Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib.

Die vorgelegten Daten zu patientenberichteten Endpunkten in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität werden aufgrund von unterschiedlichen Erhebungsstrategien in den Studien COLUMBUS und coBRIM als nicht verwertbar angesehen.

Deutliche Unsicherheiten ergeben sich hinsichtlich der Nebenwirkungen. Zum einen aufgrund der unterschiedlichen Studiendurchführung hinsichtlich der Weiterbehandlung mit Vemurafenib nach Progression, zum anderen aufgrund des hohen Anteils an potenziell informativen Zensurierungen hinsichtlich der Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3).

Zudem ergibt sich eine Unsicherheit bezüglich des Endpunkts Abbruch wegen UE aufgrund des im Gegensatz zur coBRIM-Studie offenen Studiendesigns der COLUMBUS-Studie.

Zu weiteren Unsicherheiten führt die unvollständige Datenlage zu den spezifischen Nebenwirkungen.

In der Gesamtbetrachtung der Nebenwirkungen ist somit eine Bewertung der unerwünschten Ereignisse auf Basis des indirekten Vergleichs nicht möglich.

Ein Zusatznutzen von Encorafenib in Kombination mit Binimetinib gegenüber Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib zur Behandlung von nicht-vorbehandelten Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation ist somit nicht belegt.

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

Für vorbehandelte Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für vorbehandelte Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation wurden keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Encorafenib in Kombination mit Binimetinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Braftovi® mit dem Wirkstoff Encorafenib:

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

In der Nutzenbewertung wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

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

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

Patientengruppe a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib oder Dabrafenib in Kombination mit Trametinib bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer nimmt für den Nachweis des Zusatznutzens einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Vemurafenib vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Encorafenib in Kombination mit Binimetinib und Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen bestehen deutliche Unsicherheiten, sodass auf Basis des vorgelegten indirekten Vergleichs eine Bewertung der unerwünschten Ereignisse nicht möglich ist. Zudem liegen keine verwertbaren Daten zu den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität vor.

In der Gesamtschau ist daher für Patientenpopulation a) ein Zusatznutzen nicht belegt.

Patientengruppe b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes in Abhängigkeit von der jeweiligen Vortherapie und unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus (hiervon ausgenommen: Dacarbazin und Lomustin) bestimmt.

Für vorbehandelte Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation wurden keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Encorafenib in Kombination mit Binimetinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

Somit ist ein Zusatznutzen für vorbehandelte Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation nicht belegt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA geht im vorliegenden Beschluss von einem Ausgangswert von ca. 1.400 Patienten für das vorliegende Anwendungsgebiet „Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-mutiertem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“ aus (vgl. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Cobimetinib + Vemurafenib vom 2. Juni 2016 / Trametinib vom 17. März 2016 / Dabrafenib + Trametinib vom 17. März 2016 / Dabrafenib vom 3. April 2014 / Vemurafenib vom 6. März 2014 / Vemurafenib vom 6. September 2012). Diese Anzahl von 1.400 Patienten gründet sich auf der vom IQWiG in der Dossierbewertung (Dossierbewertung A12-08, Vemurafenib, 13. Juni 2012) als plausibel erachteten Untergrenze von 1.382 Patienten in der GKV für die Zielpopulation.

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

Ausgehend von einer Anzahl von 1.400 Patienten für das vorliegende Anwendungsgebiet werden zur Ermittlung der Anzahl der nicht-vorbehandelten Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers herangezogen (60,4 %).

Die Aufteilung in vorbehandelte und nicht vorbehandelte Patienten ist mit Unsicherheit behaftet.

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

Ausgehend von einer Anzahl von 1.400 Patienten für das vorliegende Anwendungsgebiet werden zur Ermittlung der Anzahl der vorbehandelten Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers herangezogen (39,6 %). Die Aufteilung in vorbehandelte und nicht vorbehandelte Patienten ist mit Unsicherheit behaftet.

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 Braftovi® (Wirkstoff: Encorafenib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. Februar 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2019).

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/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Encorafenib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Binimetinib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a)				
Vemurafenib +	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Cobimetinib	21 x pro 28-Tage-	13 Zyklen	21	273

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
	Zyklus			
Dabrafenib +	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Trametinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation b)				
Nivolumab	1 x pro 14-Tage-Zyklus	26	1	26
	oder			
	1 x pro 28-Tage-Zyklus	13	1	13
Ipilimumab +	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Nivolumab (initiale Behandlung)	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4
Nivolumab (Folgebehandlung)	1 x pro 14-Tage-Zyklus (3 Wochen nach letzter Dosis der Initialbehandlung)	20	1	20
	oder			
	1 x pro 28-Tage-Zyklus (6 Wochen nach letzter Dosis der Initialbehandlung)	10	1	10
Dabrafenib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Dabrafenib +	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Trametinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Ipilimumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	4	1	4

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Pembrolizumab	1 x pro 21-Tage-Zyklus	17	1	17
Trametinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Vemurafenib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Vemurafenib +	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Cobimetinib	21 x pro 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	21	273

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg).³ Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Encorafenib	450 mg	450 mg	6 x 75 mg	365	2190 x 75 mg
Binimetinib	45 mg	90 mg	6 x 15 mg	365	2190 x 15 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
Vemurafenib +	960 mg	1920 mg	8 x 240 mg	365	2920 x 240 mg

³ Quelle: Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018:

https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse/5239003179004.pdf?__blob=publicationFile

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Cobimetinib	60 mg	60 mg	3 x 20 mg	273	819 x 20 mg
Dabrafenib +	150 mg	300 mg	4 x 75 mg	365	1460 x 75 mg
Trametinib	2 mg	2 mg	1 x 2 mg	365	365 x 2 mg
Patientenpopulation b)					
Nivolumab	240 mg	240 mg	1 x 40 mg 2 x 100 mg	26	26 x 40 mg 52 x 100 mg
	oder				
	480 mg	480 mg	2 x 40 mg 4 x 100 mg	13	26 x 40 mg 52 x 100 mg
Ipilimumab +	3 mg/kg KG	231 mg	1 x 50 mg 1 x 200 mg	4	4 x 50 mg 4 x 200 mg
Nivolumab (initiale Behandlung)	1 mg/kg KG	77 mg	2 x 40 mg	4	8 x 40 mg
Nivolumab (Folgebehan- dung)	240 mg	240 mg	1 x 40 mg 2 x 100 mg	20	20 x 40 mg 40 x 100 mg
	oder				
	480 mg	480 mg	2 x 40 mg 4 x 100 mg	10	20 x 40 mg 40 x 100 mg
Dabrafenib	150 mg	300 mg	4 x 75 mg	365	1460 x 75 mg
Dabrafenib +	150 mg	300 mg	4 x 75 mg	365	1460 x 75 mg
Trametinib	2 mg	2 mg	1 x 2 mg	365	365 x 2 mg
Ipilimumab	3 mg/kg KG	231 mg	1 x 50 mg 1 x 200 mg	4	4 x 50 mg 4 x 200 mg
Pembrolizum ab	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	17	34 x 100 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Trametinib	2 mg	2 mg	1 x 2 mg	365	365 x 2 mg
Vemurafenib	960 mg	1920 mg	8 x 240 mg	365	2920 x 240 mg
Vemurafenib +	960 mg	1920 mg	8 x 240 mg	365	2920 x 240 mg
Cobimetinib	60 mg	60 mg	3 x 20 mg	273	819 x 20 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Encorafenib	42 HKP	1.780,63 €	1,77 €	98,42 €	1.680,44 €
Binimetinib	84 FTA	3.503,97 €	1,77 €	196,84 €	3.305,36 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Cobimetinib	63 FTA	5.817,52 €	1,77 €	328,97 €	5.486,78 €
Dabrafenib	120 HKP	6.185,82 €	1,77 €	350,00 €	5.834,05 €
Ipilimumab 200 mg	1 DFL	15.658,95 €	1,77 €	891,01 €	14.766,17 €
Ipilimumab 50 mg	1 DFL	3.957,73 €	1,77 €	222,75 €	3.733,21 €
Nivolumab 100 mg	1 DFL	1.291,17 €	1,77 €	70,88 €	1.218,52 €
Nivolumab 40 mg	1 DFL	523,06 €	1,77 €	28,35 €	492,94 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Pembrolizumab 100 mg	1 DFL	3.234,94 €	1,77 €	181,48 €	3.051,69 €
Trametinib	30 TAB	4.631,63 €	1,77 €	261,24 €	4.368,62 €
Vemurafenib	56 TAB	1.492,33 €	1,77 €	82,02 €	1.408,54€
Abkürzungen: DFL = Durchstechflasche; FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2019

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der

Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

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 9. Januar 2018, eingegangen am 9. Januar 2018, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 20. März 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 21. März 2018 statt.

Am 27. September 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Encorafenib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 27. September 2018 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 Encorafenib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. September 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Februar 2019 statt.

Mit Schreiben vom 12. Februar 2019 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 1. März 2019 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 12. März 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 22. März 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	20. März 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
AG § 35a	5. Februar 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2019 12. Februar 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	19. Februar 2019 5. März 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung- nahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. März 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	22. März 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 22. März 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken