

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cobimetinib (Cotellic[®])

Roche Pharma AG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 26.11.2015

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis..... | 4 |
| 1.1 Administrative Informationen..... | 6 |
| 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 7 |
| 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 9 |
| 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie..... | 10 |
| 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen | 12 |
| 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht..... | 17 |
| 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 20 |
| 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 23 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen | 6 |
| Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens..... | 6 |
| Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels | 6 |
| Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 7 |
| Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 9 |
| Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 9 |
| Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 10 |
| Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 14 |
| Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 19 |
| Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 19 |
| Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) | 20 |
| Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)..... | 20 |
| Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 21 |
| Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)..... | 21 |
| Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 22 |

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| ATC | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| BORR | Beste Gesamtansprechrate (Best Overall Response Rate) |
| BRAF | Rat fibrosarcoma Isoform B |
| Cobi | Cobimetinib |
| CR | Vollständiges Tumoransprechen (Complete Response) |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| EORTC QLQ-C30 | European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30 |
| EQ-5D | EuroQol-5 dimension |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| HR | Hazard Ratio |
| IRF | Unabhängige Bewertungseinrichtung (Independent Review Facility) |
| KI | Konfidenzintervall |
| MAPK | Mitogen-aktivierte Proteinkinase (Mitogen-activated Protein Kinase) |
| MEK | Mitogen-aktivierte Kinase Kinase (Mitogen-aktivierte extrazellulär signalregulierte Kinase; mitogen activated extracellular signal-regulated kinase) |
| MMRM | Mixed Effect Model Repeated Measures |
| OS | Gesamtüberleben (Overall Survival) |
| PD-1 | Programmed Death Rezeptor-1 |
| PFS | Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival) |
| Plc | Placebo |
| PR | Teilweises Tumoransprechen (Partial Response) |
| RR | Relatives Risiko |
| VAS | Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale) |
| Vem | Vemurafenib |
| VerfO | Verfahrensordnung |
| WHO | Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization) |

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

| | |
|--|---|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | Roche Pharma AG |
| Anschrift: | Emil-Barell-Straße 1 79639 Grenzach-Wyhlen |

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

| | |
|------------------|---|
| Name: | Prof. Dr. Jörg Ruof |
| Position: | Head of HTA & Value Strategy |
| Adresse: | Emil-Barell-Straße 1 79639 Grenzach-Wyhlen |
| Telefon: | +49 7624 14-3166 |
| Fax: | +49 7624 14-3208 |
| E-Mail: | grenzach.nutzenbewertung@roche.com |

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

| | |
|--|---|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | Roche Registration Limited |
| Anschrift: | 6 Falcon Way Shire Park Welwyn Garden City AL7 1TW Vereinigtes Königreich |

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|---------------------|-----------------------|
| Wirkstoff: | Cobimetinib |
| Handelsname: | Cotellic [®] |
| ATC-Code: | L01XE38 |

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Cobimetinib ist ein reversibler, selektiver, allosterischer, oral verfügbarer Inhibitor von MEK1/2 (Mitogen-aktivierte extrazellulär signalregulierte Kinase), einer Proteinkinase im Mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAPK)-Signalweg.

Cobimetinib ist in Kombination mit Vemurafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation zugelassen.

Die potente und selektive Doppelblockade durch die MEK-Inhibition mit Cobimetinib und die BRAF-Inhibition mit Vemurafenib verstärkt die Inhibition des MAPK-Signalwegs deutlich. In den präklinischen Modellen zeigte sich, dass die Kombination der beiden Arzneimittel die Reaktivierung des MAPK-Weges durch MEK1/2 hemmt, was wiederum zu einer stärkeren Inhibition der intrazellulären Signaltransduktion und geringerer Tumorzellproliferation führt.

Zugelassene Proteinkinase-Inhibitoren sind neben Vemurafenib der BRAF-Inhibitor Dabrafenib und der MEK-Inhibitor Trametinib, welche auch kürzlich eine Zulassung in Kombination erlangt haben, wodurch der vielversprechende Therapieansatz der Kombination der Wirkstoffe Cobimetinib mit Vemurafenib bestätigt wird.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im Anwendungsgebiet kommen darüber hinaus auch chemotherapeutische und immuntherapeutische Wirkstoffe zum Einsatz, die sich im Wirkmechanismus deutlich von Cobimetinib unterscheiden.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier^a |
|---|--------------------------------------|---|
| Cotellic wird in Kombination mit Vemurafenib angewendet zur Behandlung bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). | 20. November 2015 | A |
| ^a Angabe „A“ bis „Z“. | | |

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|---|--------------------------------------|
| Kein weiteres Anwendungsgebiet | |

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
|------------------------|--|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Kombinationstherapie mit Vemurafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation | Vemurafenib |

^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Nach Überprüfung der formalen Kriterien gemäß Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) (5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO) kommt Roche zu dem Ergebnis, dass im geplanten Anwendungsgebiet „nicht resezierbares oder metastasiertes Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation“ Vemurafenib die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt:

- Vemurafenib besitzt eine explizite Zulassung im geplanten Anwendungsgebiet.
- Für Vemurafenib liegt ein unbefristeter G-BA-Beschluss über einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Dacarbazin im Anwendungsgebiet vor.
- Vemurafenib wird von den nationalen, aber auch von internationalen Leitlinien im Anwendungsgebiet empfohlen.

Vemurafenib wurde zudem als etablierter Therapiestandard im Nutzenbewertungsverfahren zu Dabrafenib nachträglich vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Somit wurde Vemurafenib im Beratungsgespräch mit dem G-BA zu Cobimetinib am 11. September 2014 (Beratungsanforderung 2014-B-056) als zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet festgelegt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Aus den Ergebnissen der coBRIM-Studie ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen für Cobimetinib+Vemurafenib (Cobi+Vem) gegenüber Placebo+Vemurafenib (Plc+Vem).

Mortalität

Das **Gesamtüberleben** (OS) wurde unter Cobi+Vem im Vergleich zu Plc+Vem signifikant verbessert, das Sterberisiko wurde um 30% gesenkt (HR [95%-KI]: 0,70 [0,55; 0,90], $p=0,005$). Das mediane OS unter Cobi+Vem betrug 22,3 Monate vs. 17,4 Monate im Plc+Vem-Arm.

Morbidität

Das progressionsfreie Überleben (PFS) gemäß **Independent Review Facility (IRF)-Beurteilung** wurde durch Cobi+Vem gegenüber Plc+Vem signifikant verbessert, das Progressionsrisiko wurde um 41% gesenkt (HR [95%-KI]: 0,59 [0,45; 0,79], $p=0,0003$). Das mediane PFS betrug im Cobi+Vem-Arm 11,3 Monate vs. 6,0 Monate im Plc+Vem-Arm.

Die **beste Gesamtansprechrate (BORR)** war im Cobi+Vem-Arm mit 67,6% gegenüber dem Plc+Vem-Arm (44,8%) signifikant erhöht (RR [95%-KI]: 1,51 [1,28; 1,78], $p<0,0001$).

In den Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome **Schlaflosigkeit** und **Fatigue (Erschöpfung)** aus dem Fragebogen EORTC QLQ-C30 zeigten sich statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile von Cobi+Vem gegenüber Plc+Vem (HR [95%-KI]: 0,61 [0,45; 0,82], $p=0,0011$) bzw. HR [95%-KI]: 0,76 [0,60; 0,96], $p=0,0224$). Auch beim Symptom **Schmerz** zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Cobi+Vem (HR [95%-KI]: 0,63 [0,49; 0,81], $p=0,0003$). Für diese Symptome ergab sich eine Reduktion der Verschlechterung von 24 bis 39%. Hinsichtlich des Symptoms **Diarrhoe (Durchfall)** ergab sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Cobi+Vem (HR [95%-KI]: 2,16 [1,66; 2,83], $p<0,0001$).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Analyse der Zeit zur Verschlechterung der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigte einen signifikanten Vorteil für die **soziale Funktion** und die **körperliche Funktion** unter Cobi+Vem (HR [95%-KI]: 0,78 [0,60; 1,00], p=0,0487 bzw. HR [95%-KI]: 0,71 [0,54; 0,93], p=0,0150), entsprechend einer Reduktion der Verschlechterung von 22 bzw. 29%.

Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des Fragebogens **EQ-5D** zeigte sich in der Mixed Effect Model Repeated Measures (MMRM) Analyse beim **Gesundheitsstatus basierend auf der visuellen Analogskala (VAS)** ein signifikanter Vorteil für Cobi+Vem (Differenz der LS Means=2,98; p=0,0448).

Sicherheit

Die Hinzunahme von Cobimetinib zur Vemurafenibtherapie bei der Therapie des malignen Melanoms führte zu Veränderungen des Nebenwirkungsprofils, die sich durch den Wirkmechanismus, der zusätzlichen MEK-Inhibition, erklären lassen.

Alle Nebenwirkungen sind vorhersehbar, klinisch einfach und sicher zu diagnostizieren und in der Regel leicht und größtenteils durch Dosismodifikationen zu behandeln.

Erhöhte Laborparameter bei Cobi+Vem erklären die statistischen Unterschiede bei unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad ≥ 3 , die hier häufiger auftraten. Bei unerwünschten Ereignissen, die zu einem Therapieabbruch führten, besteht ein statistischer Unterschied zuungunsten der Kombination Cobi+Vem.

Neben den Laborwertveränderungen wurden gastrointestinale Ereignisse, die seröse Retinopathie und kardiologische sowie phototoxische Ereignisse im Cobi+Vem-Arm häufiger beobachtet.

Dermatotoxische Ereignisse wie z. B. sekundäre Neoplasien (Plattenepithelkarzinom) traten im Kombinationsarm Cobi+Vem seltener auf. Auch gab es weniger Fälle von Alopezie.

In den durchgeführten Subgruppenanalysen wurden keine fazitrelevanten Interaktionen gefunden.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b |
|--|--|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Kombinationstherapie mit Vemurafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation | ja |
| ^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ^b Angabe „ja“ oder „nein“. | | |

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die Nachweise zum Zusatznutzen basieren auf der randomisierten, kontrollierten klinischen Studie GO28141 (coBRIM) mit 495 Patienten. Es besteht bei der frühen Nutzenbewertung die Möglichkeit, auf Basis von einer pivotalen Studie, die Ergebnissicherheit ‚Beleg‘ zu erreichen. Die Anforderungen an eine solche Studie basieren im Methodenpapier des IQWiG wie auch bei der EMA auf den CPMP „Points to consider“. Die GO28141-Studie (coBRIM) erfüllt diese Anforderungen für Einreichungen mit einer pivotalen Studie. Sie ist damit hinreichend für die Kategorie Beleg bei der Ergebnissicherheit.

Die Therapie mit Cobimetinib erreicht in den Dimensionen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität statistisch signifikante und patientenrelevante Verbesserungen für Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation. Die Ergebnisse zeigen in der Dimension Mortalität eine klinisch relevante beträchtliche Verlängerung des **OS**. In der Dimension Morbidität liegt eine klinisch relevante beträchtliche Verlängerung des **PFS**, eine klinisch relevante beträchtliche Erhöhung der **Gesamtansprechrates**, eine beträchtliche Verbesserung beim Symptom **Schlaflosigkeit** und eine geringe Verbesserung bei **Fatigue (Erschöpfung)** und **Schmerz** vor. Diese gehen einher mit einer geringen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, basierend auf den patientenberichteten Ergebnissen der Fragebögen **EORTC QLQ-C30** und **EQ-5D**.

Mortalität

Eine Verlängerung des OS ist in der palliativen Situation bei Onkologiepatienten, neben dem Erhalt der Lebensqualität, das wichtigste Therapieziel.

Für die Patienten war das **OS** unter der Behandlung mit Cobi+Vem gegenüber Patienten unter der Behandlung mit Plc+Vem statistisch und klinisch signifikant verbessert. Das Sterberisiko war statistisch signifikant um 30% reduziert (HR [95%-KI]: 0,70 [0,55; 0,90], p=0,005). Das mediane OS im Cobi+Vem-Arm betrug 22,3 Monate, im Vergleich zu 17,4 Monaten im Plc+Vem-Arm. Dies entspricht einer Verlängerung des medianen OS von 4,9 Monaten.

Damit erreicht die Kombination aus Cobi+Vem eine beträchtliche Verlängerung des OS gegenüber dem, was bisher mit der BRAF-Inhibitor Monotherapie möglich war.

Dies entspricht einem **beträchtlichen Zusatznutzen beim OS** für Cobi+Vem.

Morbidität

Die Behandlung mit Cobi+Vem zeigt eine statistisch signifikante Verlängerung des **PFS gemäß IRF-Beurteilung** auf 11,3 Monate vs. 6,0 Monate unter Plc+Vem (HR [95%-KI]: 0,59 [0,45; 0,79], p=0,0003). Das Risiko einer Progression wird um 41% im Cobi+Vem-Arm gegenüber dem Plc+Vem-Arm reduziert. Damit liegt für den Endpunkt **PFS** ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Cobi+Vem vor.

Die **BORR** (vollständiges Tumoransprechen [CR] oder teilweises Tumoransprechen [PR]) wird durch die Therapie mit Cobi+Vem statistisch signifikant von 44,8% im Plc+Vem-Arm auf 67,6% im Cobi+Vem-Arm verbessert (RR [95%-KI]: 1,51 [1,28; 1,78], p<0,0001). Dies entspricht einem **beträchtlichen Zusatznutzen im Tumoransprechen** für Cobi+Vem.

Die Therapie mit Cobi+Vem demonstriert in den Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik aus dem EORTC QLQ-C30 einen signifikanten Vorteil gegenüber Plc+Vem in Bezug auf die Symptome **Schlaflosigkeit** (beträchtlicher Zusatznutzen), **Fatigue (Erschöpfung)** (geringer Zusatznutzen) und **Schmerz** (geringer Zusatznutzen). Hinsichtlich des Symptoms **Diarrhoe (Durchfall)** zeigt diese Analyse einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Cobi+Vem. Dieses Symptom ist transient und erhält nicht das gleiche Gewicht. Die Ergebnisse zu den Symptomskalen aus dem EORTC QLQ-C30 zeigen in der Gesamtschau eine Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit für die Therapie mit Cobi+Vem **geringe bis beträchtliche Zusatznutzen in der Symptomatik des EORTC QLQ-C30**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Ergebnisse des patientenberichteten Ergebnis-Fragebogens **EORTC QLQ-C30** zeigen in den Funktionsskalen **soziale** und **körperliche Funktion** eine Verbesserung des therapielevanten Nutzens (jeweils geringer Zusatznutzen) und damit für die Therapie mit Cobi+Vem einen **geringen Zusatznutzen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität**.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Auch die Ergebnisse des **EQ-5D** weisen (beim Parameter Gesundheitsstatus basierend auf VAS) für die Therapie mit Cobi+Vem **einen geringen Zusatznutzen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität** auf.

Sicherheit

Die statistische Analyse der Sicherheitsendpunkte zeigt einen Unterschied zuungunsten der Kombinationstherapie Cobi+Vem. Die medizinische Bewertung rechtfertigt jedoch keine Abwertung des Zusatznutzens von Cobimetinib. Für Cobimetinib liegt **kein Zusatznutzen in Bezug auf Sicherheit** vor.

Zusammengefasst zeigt sich für Patienten im Anwendungsgebiet unter der Therapie mit Cobi+Vem gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Das maligne Melanom ist eine der aggressivsten und therapieresistentesten Krebserkrankungen. Es geht von einer malignen Transformation pigmentbildender Zellen (Melanozyten) aus.

Obwohl weniger als 2% aller Hautkrebserkrankungen Melanome sind, verursachen sie weltweit die große Mehrheit aller mit Hautkrebs assoziierten Todesfälle.

Bei einer Diagnose im Frühstadium liegt die 5-Jahresüberlebensrate bei etwa 98%. Im metastasierten Stadium (IV) ist die Prognose mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 13,8% schlecht. Melanome können bereits frühzeitig über das lymphatische System oder das Blutgefäßsystem metastasieren. Zwei Drittel der primären Metastasen befinden sich im Abflussgebiet der regionalen Lymphknoten. Im Falle einer Fernmetastasierung sind am häufigsten Lunge und Leber, sowie die Haut, ferne Lymphknoten, das Gehirn, die Knochen, die Nebenniere und der Magen-Darm-Trakt befallen. Metastasenlokalisation und erhöhte Laktatdehydrogenase (LDH) im Serum sind unabhängige und signifikante Prädiktoren für das Überleben bei Fernmetastasierung.

Die häufigste Treiber-Mutation beim malignen Melanom ist mit einer Häufigkeit von 43,9% die BRAF-V600-Mutation. BRAF ist eine Kinase im MAPK-Signalweg. Mutationen an Position V600 führen zur konstitutiven BRAF-Aktivierung und letztlich zu exzessivem Zellwachstum.

Cobimetinib ist zugelassen in Kombination mit Vemurafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Trotz des Fortschritts bei den Therapieoptionen in den vergangenen Jahren besteht weiterhin ein hoher therapeutischer Bedarf in der Behandlung des nicht resezierbaren, metastasierten Melanoms.

So liegen für die zugelassenen oder in Leitlinien zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms empfohlenen Chemotherapieoptionen keine Nachweise einer Verlängerung des Gesamtüberlebens vor. Auch für die Immuntherapie Ipilimumab wurden in Studien Ansprechraten von nur 11 bis 19% gezeigt. Bei den kürzlich zugelassenen Monotherapien mit den Anti-PD-1-Antikörpern Pembrolizumab und Nivolumab sind die Ansprechraten verbessert, liegen aber nicht höher als bei Vemurafenib.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie Vemurafenib hat zwar im Anwendungsgebiet signifikante Vorteile bei OS, PFS und Ansprechraten gegenüber Dacarbazin gebracht, die Dauer des Ansprechens wird aber durch Resistenzmechanismen begrenzt.

Die Kombination aus Cobimetinib und Vemurafenib stellt als potente Doppelblockade somit einen weiteren therapeutischen Fortschritt dar. In der Studie GO28141 (coBRIM) zeigte sich, dass mit Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib gegenüber einer Vemurafenib-Monotherapie OS, PFS und die Ansprechraten signifikant verbessert werden. Die Tatsache, dass mit Trametinib und Dabrafenib noch eine weitere Kombination aus MEK- und BRAF-Inhibition kürzlich zugelassen wurde, bestätigt, dass diese Wirkstoffkombination ein vielversprechender Therapieansatz ist.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation |
|------------------------|--|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Kombinationstherapie mit Vemurafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation | 1.644 (1.443-1.834) |

^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|------------------------|--|---|---|---------------------------------|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | Kombinationstherapie mit Vemurafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation | Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation | beträchtlich Aussagesicherheit: Beleg | 1.644 (1.443-1.834) |

^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^b |
|---|--|---|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | |
| A | Kombinationstherapie mit Vemurafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation | 181.522,21 € | 298.422.513,24 € (261.936.549,03 € - 332.911.733,14 €) |
| ^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. ^b Jahrestherapiekosten umfassen die gesamten Kosten der Therapie inkl. Kosten von Vemurafenib | | | |

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

| |
|--|
| Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^a |
| 298.422.513,24 € (261.936.549,03 € - 332.911.733,14 €) |
| ^a Jahrestherapiekosten umfassen die gesamten Kosten der Therapie inkl. Kosten von Vemurafenib |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^b |
|------------------------|--|---|---|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | Kombinationstherapie mit Vemurafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation | Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation | 181.522,21 € | 298.422.513,24 € (261.936.549,03 € - 332.911.733,14 €) |

^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

^b Jahrestherapiekosten umfassen die gesamten Kosten der Therapie inkl. Kosten von Vemurafenib

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

| |
|--|
| Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro^a |
| 298.422.513,24 € (261.936.549,03 € - 332.911.733,14 €) |
| ^a Jahrestherapiekosten umfassen die gesamten Kosten der Therapie inkl. Kosten von Vemurafenib |

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population / Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro | Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro |
|------------------------|--|---|---|--|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | | |
| A | Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom | Vemurafenib | Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation | 93.108,37 € | 153.070.160,28 € (134.355.377,91 € – 170.760.750,58 €) |

^a Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Qualifikation der Ärzte / Ärztinnen

Die Behandlung mit Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib soll von einem qualifizierten, in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Diagnostik

Vor Behandlungsbeginn muss bei Patienten ein BRAF-V600-Mutation-positiver Tumorstatus durch einen validierten Test nachgewiesen worden sein.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Cobimetinib beträgt 60 mg (3 Tabletten zu je 20 mg) einmal täglich.

Cobimetinib wird in einem Zyklus von 28 Tagen eingenommen. Jede Dosis besteht aus drei Tabletten zu je 20 mg (60 mg) und muss an 21 aufeinanderfolgenden Tagen einmal täglich eingenommen werden (Tag 1 bis Tag 21 - Behandlungsphase); gefolgt von 7 Tagen Pause (Tag 22 bis Tag 28 - Behandlungspause). Jeder weitere Behandlungszyklus mit Cobimetinib sollte nach Ende der 7-tägigen Behandlungspause beginnen.

Die Behandlung mit Cobimetinib sollte fortgeführt werden, bis der Patient davon nicht mehr profitiert oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität.

Die Entscheidung, ob die Dosis von einer oder von beiden Behandlungen reduziert werden soll, sollte anhand der Beurteilung der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit für den Patienten durch den verordnenden Arzt erfolgen. Eine Dosisanpassung von Cobimetinib ist unabhängig von einer Dosisanpassung von Vemurafenib vorzunehmen.

Art der Anwendung

Cobimetinib ist zum Einnehmen. Die Tabletten müssen als Ganzes mit Wasser geschluckt werden. Die Tabletten können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es gibt nur begrenzte Daten für die Kombination von Cobimetinib und Vemurafenib bei Patienten, deren Erkrankung unter einer vorhergehenden Therapie mit einem BRAF-Inhibitor fortschritt. Diese Daten zeigen, dass die Wirksamkeit der Kombination bei diesen Patienten geringer ist. Deshalb sollten in dieser mit einem BRAF-Inhibitor vorbehandelten Population andere Behandlungsoptionen vor der Behandlung mit der Kombination in Betracht gezogen werden. Die Behandlungssequenz nach Progression unter einer Therapie mit einem BRAF-Inhibitor ist nicht etabliert.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Behandlung und mindestens drei Monate nach Behandlungsende mit Cobimetinib zwei wirksame Methoden der Empfängnisverhütung anzuwenden.

Cobimetinib sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, die Anwendung ist nach gründlicher Abwägung des Nutzens für die Mutter und der Risiken für den Fötus eindeutig notwendig.

Unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Behandlung für die Mutter muss die Entscheidung getroffen werden, entweder das Stillen oder die Behandlung mit Cobimetinib abzubrechen.

Dies ist eine Zusammenfassung. Detaillierte Angaben finden sich in der Fachinformation und dem Risk-Management-Plan.