

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cobimetinib (Cotellic[®])

Roche Pharma AG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 26.11.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	16
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	16
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	17
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	17
2.4 Referenzliste für Modul 2	18

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: L01XE Proteinkinase-Inhibitoren im betreffenden Anwendungsgebiet	11
Tabelle 2-4: Wirkstoffe, die gemäß der deutschen S3-Leitlinie in der Monotherapie zur Behandlung des metastasierten malignen Melanoms eingesetzt werden können	14
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	16
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	17

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Wirkmechanismus von Vemurafenib und Cobimetinib bei vorliegender BRAF-V600-Mutation im MAPK-Signalweg	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AMIS	Arzneimittelinformationssystem
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
BOLD	Bleomycin, Lomustin, Vincristin, Dacarbazin
BRAF	Rat fibrosarcoma Isoform B
COT	Cancer osaka thyroid
CRAF	Rat fibrosarcoma Isoform C
CTLA-4	Zytotoxisches T-Lymphozytenantigen 4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DNS	Desoxyribonukleinsäure
ERK	Extrazellulär signalregulierte Kinase (Extracellular Signal-Regulated Kinase)
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase (Mitogen-activated Protein Kinase)
MEK	Mitogen-aktivierte Kinase Kinase (Mitogen-aktivierte extrazellulär signalregulierte Kinase; mitogen activated extracellular signal-regulated kinase)
N-RAS	Neuroblastoma RAS
PD-1	Programmed Death Rezeptor-1
PD-L1/L2	Programmed Death-Ligand 1/2
PZN	Pharmazentralnummer
RAF	Rat fibrosarcoma
RAS	Rat sarcoma
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Cobimetinib
Handelsname:	Cotellic®
ATC-Code:	L01XE38
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
10528943	EU/1/15/1048/001	Jede Filmtablette enthält 20 mg Cobimetinib	63 Filmtabletten

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Cobimetinib ist ein reversibler, selektiver, allosterischer, oral verfügbarer Inhibitor von MEK1/2 (Mitogen-aktivierte extrazellulär signalregulierte Kinase), einem Bestandteil des Mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAPK)-Signalwegs [1].

Physiologische Zellteilung und Zellwachstum (Proliferation) bzw. programmierter Zelltod (Apoptose) der Pigmentzellen der Haut (Melanozyten) werden durch mehrere ineinandergreifende intrazelluläre molekulare Signalwege reguliert [2, 3]. Kommt es zu einer pathologischen Dysregulation in den Signalwegen, so kann dies zu einer malignen Entartung von Melanozyten zu Melanomzellen und damit zur Entstehung eines malignen Melanoms mit exzessivem Wachstum und Metastasierung führen [3].

Der am häufigsten dysregulierte Signalweg beim malignen Melanom ist der MAPK-Signalweg ([3], Abbildung 1). Prinzipiell können Mutationen in den Genen jeder Einzelkomponente des MAPK-Signalwegs, also in membranösen Rezeptortyrosinkinase-Genen, RAS (Rat sarcoma), RAF (Rat fibrosarcoma), MEK und ERK (Extrazellulär signalregulierte Kinase) auftreten, die häufigsten Mutationen finden sich dabei jedoch bei 43,9% [4] aller malignen Melanome im Rat fibrosarcoma Isoform B (BRAF)-Gen (Abbildung 1 A).

Die Hemmung des mutierten BRAF-Proteins im MAPK-Signalweg gelingt zielgerichtet mit sogenannten BRAF-Inhibitoren, wie Vemurafenib, bereits in erheblichem Ausmaß (Abbildung 1 B) - so waren Ansprechraten von 48% in der Therapie des malignen Melanoms vor Einführung dieser ersten zielgerichteten Therapie nicht denkbar [5]. Inzwischen kam es zu einem tieferen Verständnis des MAPK-Signalwegs [6, 7] und zu neuen Erkenntnissen für eine stärkere und nachhaltigere Inhibition des MAPK-Signalwegs. Dabei hat die der BRAF-Serin-Threonin-Kinase nachgeschaltete Kinase MEK in der Entwicklung von sekundären Resistenzen - und damit dem zeitlich begrenzten Ansprechen unter BRAF-Inhibition - eine Schlüsselfunktion inne: Es kommt über verschiedene Resistenzmechanismen zur paradoxen Aktivierung von MEK und damit zu einer erneuten Stimulation des Melanomwachstums, beispielsweise durch Hochregulierung von Neuroblastoma RAS (N-RAS) [6, 7], aberrantes Splicing von BRAF [8] oder Cancer osaka thyroid (COT)-Aktivierung ([9], Abbildung 1 C). Seltener ist eine Mutation des MEK-Gens zu beobachten, welche ebenfalls für eine pathologische Überaktivität des MEK-Proteins ursächlich sein kann [9-11].

MEK-Inhibitoren hemmen das von einem aberranten MAPK-Signalweg abhängige Tumorwachstum. Der MEK-Inhibitor Cobimetinib inhibiert hochselektiv MEK1 und MEK2 insbesondere in Krebszellen mit BRAF-Mutation und führt damit zum Wachstumsarrest von BRAF-mutierten Melanomzellen [1, 12-14]. Durch die Inhibition von MEK1 und MEK2 durch Bindung an den MEK-Adenosintriphosphat (ATP)-Komplex wird die Phosphorylierung von ERK1 und ERK2 gehemmt und damit die MAPK-Signalkaskade effektiv blockiert [15].

Die potente und selektive MEK-Inhibition mit Cobimetinib zusammen mit der potenten und selektiven BRAF-Inhibition mit Vemurafenib als Doppelblockade verstärkt die Inhibition des MAPK-Signalwegs durch gleichzeitige Hemmung der mutierten BRAF-Serin-Threonin-Kinase und der MEK1/2-Kinase deutlich (Abbildung 1 D). In den präklinischen Modellen zeigte sich, dass die Kombination von Cobimetinib und Vemurafenib die Reaktivierung des MAPK-Weges durch MEK1/2 hemmt, was wiederum zu einer stärkeren Inhibition der intrazellulären Signaltransduktion und geringerer Tumorzellproliferation führt [1]. Damit wird das unkontrollierte Tumorwachstum noch wirksamer unterbunden als durch die alleinige BRAF- oder MEK-Inhibition, und die Kombination zeigt in der Therapie des BRAF-mutierten malignen Melanoms klinisch deutlich höhere Ansprechraten und ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben im Vergleich zur Monotherapie [16-19].

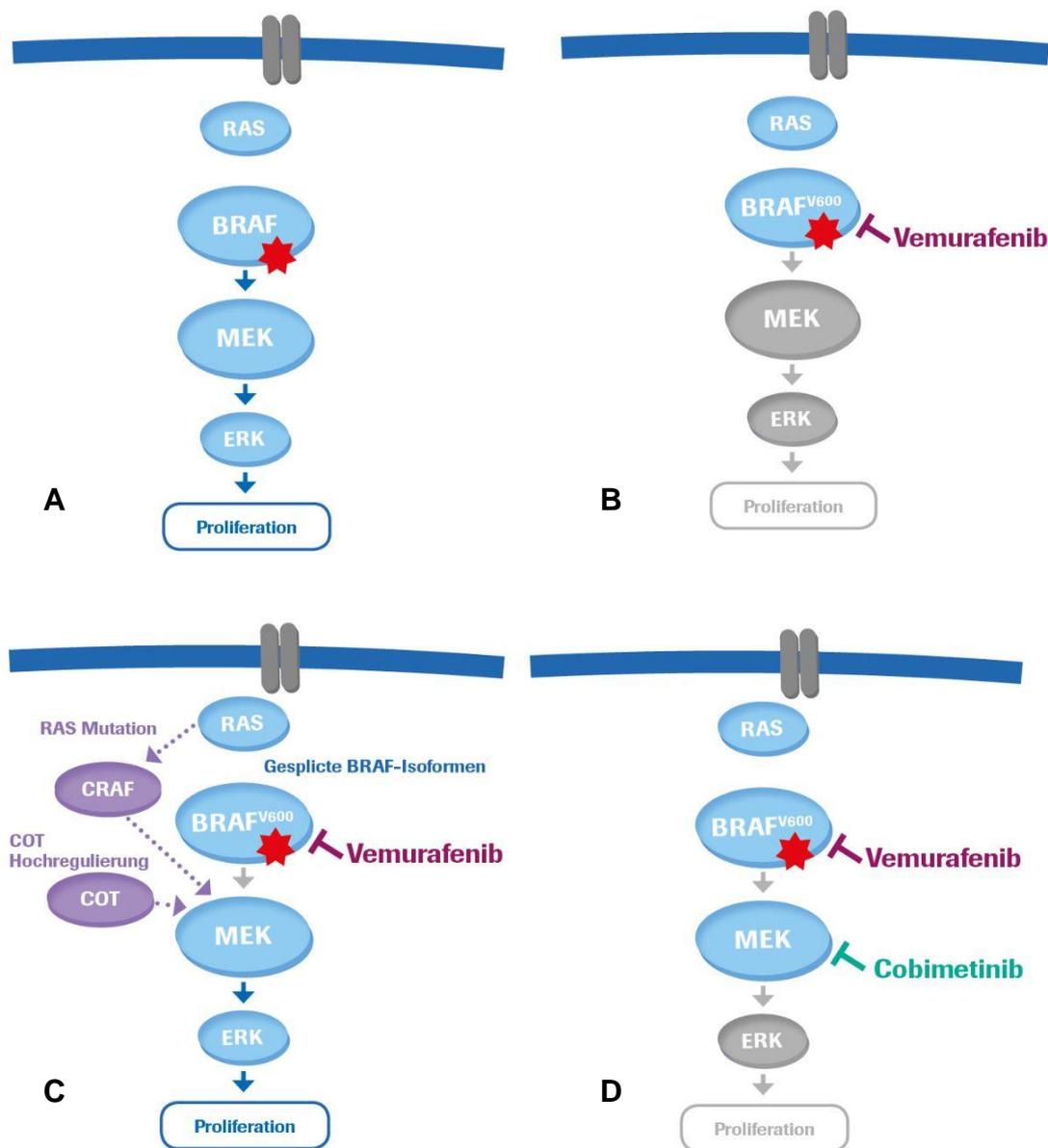


Abbildung 1: Wirkmechanismus von Vemurafenib und Cobimetinib bei vorliegender BRAF-V600-Mutation im MAPK-Signalweg

Die Mutation BRAF-V600E führt zu exzessiver Signalgebung auf dem RAS/RAF/MEK/ERK-Signalweg und so zu einem Anstieg von phosphoryliertem MEK und ERK. Überaktivierung des Signalwegs führt zu exzessiver Proliferation und in der Folge zum Tumorwachstum (A). Bei Behandlung mit dem BRAF-Inhibitor Vemurafenib kommt es durch die Blockade des Signalwegs zur Rückbildung des Tumors (B). Es kommt über verschiedene Resistenzmechanismen zur paradoxen Aktivierung von MEK und damit zu einer erneuten Aktivierung der Tumorproliferation (C). Der MEK-Inhibitor Cobimetinib blockiert hochselektiv MEK und führt damit zum Wachstumsarrest der BRAF-mutierten Melanomzellen. Gemeinsam mit der potenten und selektiven BRAF-Inhibition mit Vemurafenib als Doppelblockade wird die Hemmung des MAPK-Signalwegs damit verstärkt (D). BRAF: Rat fibrosarcoma isoform B, COT: Cancer osaka thyroid, CRAF: Rat fibrosarcoma isoform C, ERK: Extrazellulär signalregulierte Kinase, MEK: Mitogen-aktivierte Kinase Kinase, RAS: Rat sarcoma

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Cobimetinib ist angezeigt in Kombination mit Vemurafenib zur Behandlung bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation [1].

Zur Abgrenzung von Cobimetinib im vorliegenden Anwendungsgebiet wird wie folgt vorgegangen:

1. Abgrenzung von anderen Proteinkinase-Inhibitoren derselben Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC)-Klasse (ATC-Klasse L01XE), die zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation zugelassen sind.
2. Abgrenzung von anderen Wirkstoffen, die in Deutschland zur Behandlung des malignen Melanoms zugelassen sind:
 - a. Immuntherapien/ Checkpoint-Inhibitoren
 - b. Chemotherapien
3. Abgrenzung von anderen Wirkstoffen, die gemäß der deutschen Leitlinie im Anwendungsgebiet „Kombinationstherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation“ eingesetzt werden können, jedoch keine Zulassung im Indikationsgebiet haben [20].

1. Abgrenzung innerhalb der ATC-Klasse L01XE: Proteinkinase-Inhibitoren, die zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation zugelassen sind

In der ATC-Klasse L01XE der Proteinkinase-Inhibitoren besitzen die Wirkstoffe L01XE15 (Vemurafenib), L01XE23 (Dabrafenib) und L01XE25 (Trametinib) als Monotherapie eine Zulassung zur Behandlung von Patienten im Anwendungsgebiet „zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation“ [21-23] (Tabelle 2-3).

Vemurafenib und Dabrafenib sind zielgerichtete, kompetitive Hemmstoffe der durch Mutation im BRAF-Gen aktivierten BRAF-Serin-Threonin-Kinase im MAPK-Signalweg und weisen damit den gleichen Wirkmechanismus auf. Vemurafenib ist dabei der einzige zugelassene BRAF-Inhibitor dieser Gruppe, der in klinischen Studien eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens bei Melanompatienten gegenüber Dacarbazin nachweisen konnte [5, 24]. Seit März 2014 ist mit der Entfristung des Zusatznutzens

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Vemurafenib die zweckmäßige Vergleichstherapie für Studien zum BRAF-mutierten malignen Melanom [25].

Trametinib, ein reversibler, hochselektiver allosterischer Inhibitor der MEK1- und MEK2-Enzymaktivität und -Aktivierung, beugt der BRAF-abhängigen Phosphorylierung vor und führt damit zu einer dauerhaften MEK-Inhibition und somit zu einer Blockade von ERK1/2 im MAPK-Signalweg [26].

Darüber hinaus ist der Wirkstoff L01XE15 (Vemurafenib) in Kombination mit Cobimetinib zugelassen. Eine Zulassung des Wirkstoffes L01XE23 (Dabrafenib) in Kombination mit L01XE25 (Trametinib) im Anwendungsgebiet erfolgte im September 2015 [21, 22]. Die Tatsache, dass neben Cobimetinib und Vemurafenib noch eine weitere Kombination aus MEK- und BRAF-Inhibition im Anwendungsgebiet entwickelt und kürzlich zugelassen wurde, bestätigt, dass diese Wirkstoffkombination ein vielversprechender Therapieansatz ist.

Cobimetinib wurde als Kombinationspartner für Vemurafenib in der Therapie des BRAF-Mutation-positiven fortgeschrittenen Melanoms entwickelt [27, 28]. Cobimetinib ist ein reversibler, selektiver, allosterischer Inhibitor von MEK1 und MEK2 [1, 14].

Tabelle 2-3: L01XE Proteinkinase-Inhibitoren im betreffenden Anwendungsgebiet

ATC-Code	Wirkstoff	Zulassung	Quelle
L01XE15	Vemurafenib	Vemurafenib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom.	[23]
L01XE23	Dabrafenib	Dabrafenib ist angezeigt als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.	[21]
L01XE25	Trametinib	Trametinib ist angezeigt als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation. Eine Trametinib-Monotherapie hat keine klinische Aktivität bei Patienten gezeigt, deren Erkrankung auf eine vorhergehende Therapie mit einem BRAF-Inhibitor fortschritt.	[22]
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code, BRAF: Rat fibrosarcoma Isoform B			

2. Abgrenzung von anderen Wirkstoffen, die in Deutschland zur Behandlung des malignen Melanoms zugelassen sind

Eine Zulassung zur Behandlung des nicht resezierbaren und metastasierten Melanoms besitzen in Deutschland aktuell die zielgerichteten Therapien Vemurafenib, Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib, Dabrafenib, Trametinib, die Immuntherapien Ipilimumab,

Pembrolizumab, Nivolumab, sowie die Chemotherapeutika Dacarbazin und Lomustin [1, 21-23, 29-33].

Interferon-alfa 2a und Interferon-alfa 2b werden in der adjuvanten Situation bei Patienten eingesetzt, die nach einer chirurgischen Tumorresektion krankheitsfrei sind [34, 35], weswegen an dieser Stelle auf eine detaillierte Darstellung verzichtet wird.

Die Wirkstoffe Vemurafenib, Dabrafenib, Trametinib, Ipilimumab, Pembrolizumab, Nivolumab und Dacarbazin dürfen entsprechend ihrer Zulassung in Deutschland als Monotherapie eingesetzt werden [21-23, 29, 30, 32, 33]. Cobimetinib wird in Kombination mit Vemurafenib und Dabrafenib in Kombination mit Trametinib angewandt werden [1, 21, 22]. Lomustin besitzt ausschließlich eine Zulassung im Rahmen einer Kombinationstherapie [31].

a) Immuntherapien/ Checkpoint-Inhibitoren

CTLA-4-Antikörper

Ipilimumab

Ipilimumab wurde 2011 zur Behandlung des malignen Melanoms ab der zweiten Therapielinie zugelassen; im Herbst 2013 erfolgte die Zulassungserweiterung für die Therapie ab der ersten Therapielinie [29].

Ipilimumab ist ein voll humanisierter monoklonaler Antikörper, der als Checkpoint-Inhibitor der ersten Generation über eine Blockade des auf die Abwehrzellen inhibitorisch wirkenden CTLA-4 auf aktivierten T-Lymphozyten (zytotoxisches T-Lymphozytenantigen 4) die spezifische, zelluläre Immunabwehr des Körpers aktiviert. Durch Aktivierung und Proliferation der T-Zellen über den anti-CTLA-4-Antikörper kommt es zur T-Zell-Infiltration in den Tumor und folgend zum Angriff und zur Elimination des Melanoms [36]. Der Wirkmechanismus von Ipilimumab ist mit dem hochspezifischen direkt auf die Melanomzelle zielgerichteten Wirkmechanismus von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib nicht vergleichbar.

Die deutsche Leitlinie empfiehlt eine Prüfung der Option einer Immuntherapie mit Ipilimumab bei Melanompatienten mit nicht resezierbaren Metastasen [20].

Anti-PD-1-Antikörper

Anti-PD-1-Antikörper (gegen den Programmed Death Rezeptor-1 gerichtete Antikörper) stellen die „nächste Generation“ der Checkpoint-Blockade dar. Sie zielen nicht allein auf die Interaktion zwischen dendritischen Zellen und T-Lymphozyten im Lymphknoten ab, sondern greifen zusätzlich in die direkte Interaktion zwischen T-Zelle und Tumorzelle im Tumorgewebe ein, indem die Antikörper die inhibitorische Wirkung durch Bindung zwischen PD-1 und PD-L1 (Programmed Death-Ligand) auf den Tumorzellen sowie zwischen PD-1 und PD-L1/L2 auf den dendritischen Zellen blockieren und damit zu einer gezielteren Aktivierung der T-Zellen als unter Ipilimumab führen [36]. Der Wirkmechanismus von Checkpoint-Inhibitoren ist jedoch mit dem hochspezifischen direkt auf die Melanomzelle

zielgerichteten Wirkmechanismus von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib nicht vergleichbar.

Pembrolizumab

Pembrolizumab ist ein humanisierter monoklonaler anti-PD-1-Antikörper. Er ist indiziert zur Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen. Die Zulassung in der EU erfolgte im Juli 2015 [33].

Nivolumab

Nivolumab ist ein humaner monoklonaler anti-PD-1-Antikörper. Er ist indiziert als Monotherapie bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms. Die Zulassung in der EU erfolgte im Juni 2015 [30].

b) Chemotherapien

Chemotherapeutika greifen in den Wachstumszyklus einer Zelle ein. Die Gabe von Chemotherapien in Zyklen soll Zellen in der aktiven Teilungsphase angreifen und ruhende Zellen in die Teilungsphase bringen, um diese in weiteren Zyklen auch zu treffen. Unterschiedliche Chemotherapien greifen dabei an verschiedenen Stellen im Zellteilungsmechanismus an [37]. In der chemotherapeutischen Behandlung des malignen Melanoms kommen gemäß der deutschen Leitlinie im Wesentlichen Alkylanzien zum Einsatz [20].

Der breite Wirkmechanismus von Chemotherapien auf alle sich rasch teilenden Gewebe im Körper ist mit dem hochspezifisch direkt auf die Melanomzelle zielgerichteten Wirkmechanismus von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib nicht vergleichbar.

Dacarbazin

Dacarbazin ist seit 1980 in Deutschland im zu untersuchenden Anwendungsgebiet zugelassen. Es ist davon auszugehen, dass Dacarbazin selbst keine antineoplastische Wirkung besitzt. Es wird jedoch rasch durch mikrosomale N-Demethylierung in 5-Amino-imidazol-4-carboxamid und ein Methyl-Kation umgewandelt, das für die alkylierenden Wirkungen verantwortlich ist [32]. Es wirkt nicht-zielgerichtet antineoplastisch durch eine Zellzyklus-unabhängige Hemmung des Zellwachstums, indem die Desoxyribonukleinsäure (DNS)-Synthese durch alkylierende Effekte behindert wird. Dabei werden Alkylgruppen in die DNS eingebaut, welche die natürliche DNS-Methylierung verhindern. Daneben kommt es zu DNS-Strangbrüchen mit nachhaltiger Veränderung des Erbguts. Es wird durch die Alkylierung unlesbar, die Zellteilung wird erschwert bzw. unterbunden [38].

Die Ansprechraten des Wirkstoffs und der Effekt auf das Überleben der Patienten im Rahmen einer Chemotherapie sind gering. Es konnte bislang keine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens gezeigt werden [20, 39].

Dacarbazin war bis März 2012 in Deutschland Referenztherapeutikum für alle klinischen Studien beim malignen Melanom. Mit der Entfristung des Zusatznutzens von Vemurafenib ist

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Vemurafenib nun zweckmäßige Vergleichstherapie für Studien zum BRAF-mutierten malignen Melanom, während Dacarbazin weiterhin das Referenztherapeutikum in klinischen Studien zur Therapie des fortgeschrittenen metastasiertem malignen Melanoms beim BRAF-Wildtyp darstellt [25]. Dacarbazin kann nach S3-Leitlinie Melanompatienten mit nicht resezierbaren Metastasen unabhängig vom Mutationsstatus als Therapieoption angeboten werden [20].

Lomustin

Lomustin ist ebenfalls seit 1980 in Deutschland im zu untersuchenden Anwendungsgebiet in Kombination mit anderen zytostatischen Substanzen (i.R. des sog. BOLD-Schemas bestehend aus Bleomycin, Lomustin, Vincristin und Dacarbazin) zugelassen [20, 31]. Lomustin gehört zur Gruppe der Nitrosoharnstoffe, welche den Alkylanzien zugeordnet werden. Es wirkt nicht-zielgerichtet antineoplastisch durch eine Zellzyklus-unabhängige Hemmung des Zellwachstums, indem die DNS-Synthese durch alkylierende Effekte behindert wird. Nitrosoharnstoffe unterbinden daneben zusätzlich die Reparaturmechanismen der DNS [31].

3. Abgrenzung von anderen Wirkstoffen, die gemäß Leitlinie im Anwendungsgebiet „Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“ als Monotherapie oder als Kombinationstherapie eingesetzt werden können

In der deutschen konsensusbasierten interdisziplinären S3-Leitlinie zur Diagnose und Behandlung des metastasierten Melanoms werden folgende Wirkstoffe zum Einsatz in der **Monotherapie** aufgeführt [20]:

Tabelle 2-4: Wirkstoffe, die gemäß der deutschen S3-Leitlinie in der Monotherapie zur Behandlung des metastasierten malignen Melanoms eingesetzt werden können

ATC-Code	Wirkstoff	Zulassung	Quelle
L01AX04	Dacarbazin	Indiziert zur Behandlung des metastasierten, malignen Melanoms	[32]
L01XE15	Vemurafenib	Angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	[23]
L01XE23	Dabrafenib	Angezeigt als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	[21]
L01XC11	Ipilimumab	Indiziert zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen.	[29]
L01XE01	Imatinib	Keine Zulassung zur Behandlung des malignen Melanoms	[40]

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

ATC-Code	Wirkstoff	Zulassung	Quelle
L03AB04	Interferon-alfa 2a	Malignes Melanom des AJCC-Stadiums II (Breslow-Tumordicke >1,5 mm, ohne Lymphknotenbeteiligung oder Hautausbreitung) bei Patienten, die nach einer Tumorresektion krankheitsfrei sind.	[35]
L03AB05	Interferon-alfa 2b	Als adjuvante Therapie bei Patienten, die nach einem chirurgischen Eingriff tumorfrei, aber in hohem Maß rezidivgefährdet sind, z. B. Patienten mit primärem oder rezidivierendem (klinischem oder pathologischem) Befall der Lymphknoten.	[34]
L03AC01	Interleukin-2	Keine Zulassung zur Behandlung des malignen Melanoms (Gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittelrichtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses „Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use)“ ist Interleukin-2 in der zulassungsüberschreitenden Anwendung (Off-Label-Use) beim metastasierten malignen Melanom nicht ordnungsfähig [41].	[41]
L01AX03	Temozolomid	Keine Zulassung zur Behandlung des malignen Melanoms.	[42]
L01AD05	Fotemustin	Keine Zulassung in Deutschland, Import nach § 73 Abs. 3 AMG	[43]
L01AD02	Lomustin	In Deutschland besitzt der Nitrosoharnstoff Lomustin nur in Kombinationstherapien eine entsprechende Zulassung: Lomustin „[...] wird in Kombinationstherapie eingesetzt: [...] – bei bösartigen Tumorerkrankungen der Haut (metastasierte, maligne Melanome) [...]“.	[31]
AJCC: American Joint Committee on Cancer, ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code, BRAF: Rat fibrosarcoma Isoform B			

Die Substanzen Imatinib, Interferon-alfa 2a, Interferon-alfa 2b, Interleukin, Temozolomid und Fotemustin sind nicht für die Behandlung des metastasierten Melanoms in Deutschland zugelassen, weshalb auf den Wirkmechanismus dieser Substanzen in diesem Abschnitt nicht weiter eingegangen wird.

Folgende Wirkstoffe werden als Bestandteile von **Kombinationstherapien** in der S3-Leitlinie aufgeführt [20]: Bleomycin, Carboplatin, Carmustin, Cisplatin, Gemcitabin, Hydroxyurea, Lomustin, Paclitaxel, Treosulfan, Vincristin und Vindesin. Bis auf Lomustin, welches im Rahmen einer Kombinationstherapie für fortgeschrittenen Hautkrebs zugelassen ist (Wirkmechanismus siehe Punkt 2b) [31], sind sämtliche Wirkstoffe nicht für die Therapie des fortgeschrittenen malignen Melanoms zugelassen. Auf den Wirkmechanismus dieser Substanzen wird daher ebenfalls nicht eingegangen.

Patienten mit Tumorprogress unter systemischer Vortherapie oder initialer rascher Tumorprogression kann eine Polychemotherapie angeboten werden [20]. Unter

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Polychemotherapie sind zwar höhere Ansprechraten als unter Monochemotherapie zu erwarten, das mediane Gesamtüberleben wird jedoch nicht signifikant verlängert [20, 44].

Zusammenfassend ist festzustellen, dass Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib zur Behandlung bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation Therapiestandard für diese Patientenpopulation werden wird. Durch die Kombination wird eine Optimierung des zielgerichteten Wirkmechanismus mit deutlich erhöhten Ansprechraten, einem signifikant verlängerten progressionsfreien Überleben sowie mit einem signifikant verlängerten Gesamtüberleben gegenüber Vemurafenib erreicht. Bislang konnte keine für das nicht resezierbare oder metastasierte maligne Melanom zugelassene Therapie diese Wirksamkeitsqualitäten gegenüber der Vergleichstherapie Vemurafenib nachweisen.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	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).	nein	20. November 2015	A
^a Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. BRAF: Rat fibrosarcoma Isoform B			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen.

Die Quelle, die für die Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegt wurde, ist die Fachinformation zu dem Arzneimittel Cobimetinib [1].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-6 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.

Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Zu Abschnitt 2.1

Die Quellen, die für die administrativen Angaben zugrunde gelegt wurden, sind interne Datenbanken der F. Hoffmann-La Roche Ltd.

Zur Ermittlung der Angaben zum Wirkmechanismus von Cobimetinib und der Wirkmechanismen anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel wurde auf die Fachinformationen des jeweiligen Arzneimittels sowie Sekundärliteratur (siehe Quellenangaben) zurückgegriffen.

Die ATC-Codes der Arzneimittel, die bereits in Deutschland verfügbar sind, wurden den Fachinformationen der Arzneimittel entnommen und mittels der amtlichen deutschen ATC-Klassifikation, publiziert auf der Webseite des Deutschen Instituts für Medizinische

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Dokumentation und Information (DIMDI), überprüft. Die ATC-Codes der Arzneimittel, die noch nicht in Deutschland verfügbar sind, wurden auf der Webseite der Weltgesundheitsorganisation (WHO) recherchiert.

Der Zulassungsstatus der gelisteten Wirkstoffe wurde über die Arzneimittelinformationssystem (AMIS)-Datenbank des DIMDI und über die Rote Liste ermittelt.

Zu Abschnitt 2.2

Die zugelassenen Anwendungsgebiete für Cobimetinib wurden der Fachinformation entnommen [1].

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] Roche Registration Limited. Fachinformation Cotellic[®]. Stand: November 2015.
- [2] Hill VK, Gartner JJ, Samuels Y, Goldstein AM. The Genetics of Melanoma: Recent Advances. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*. 2013;14(1):257-79.
- [3] Shtivelman E, Davies MQ, Hwu P, Yang J, Lotem M, Oren M, et al. Pathways and therapeutic targets in melanoma. *Oncotarget*. 2014;5(7):1701-52.
- [4] Eigentler T, Jradi Z, Hassel JC, Heinzerling L., Starz H, Berneburg M., et al. Which melanoma patient carries a BRAF-mutation? A comparison of predictive models. *Oncotarget - Eingereicht zur Publikation*. 2015.
- [5] Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(26):2507-16.
- [6] Nazarian R, Shi H, Wang Q, Kong X, Koya RC, Lee H, et al. Melanomas acquire resistance to B-RAF(V600E) inhibition by RTK or N-RAS upregulation. *Nature*. 2010;468(7326):973-7.
- [7] Su F, Viros A, Milagre C, Trunzer K, Bollag G, Spleiss O, et al. RAS Mutations in Cutaneous Squamous-Cell Carcinomas in Patients Treated with BRAF Inhibitors. *New England Journal of Medicine*. 2012;366:207-15.
- [8] Poulidakos PI, Persaud Y, Janakiraman M, Kong X, Ng C, Moriceau G, et al. RAF inhibitor resistance is mediated by dimerization of aberrantly spliced BRAF(V600E). *Nature*. 2011;480(7377):387-90.
- [9] Johannessen CM, Boehm JS, Kim SY, Thomas SR, Wardwell L, Johnson LA, et al. COT drives resistance to RAF inhibition through MAP kinase pathway reactivation. *Nature*. 2010;468(7326):968-72.
- [10] Emery CM, Vijayendran KG, Zipser MC, Sawyer AM, Niu L, Kim JJ, et al. MEK1 mutations confer resistance to MEK and B-RAF inhibition. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009;106(48):20411-6.

- [11] Wagle N, Emery C, Berger MF, Davis MJ, Sawyer A, Pochanard P, et al. Dissecting Therapeutic Resistance to RAF Inhibition in Melanoma by Tumor Genomic Profiling. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(22):3085-96.
- [12] Smalley KS, Haass NK, Brafford PA, Lioni M, Flaherty KT, Herlyn M. Multiple signaling pathways must be targeted to overcome drug resistance in cell lines derived from melanoma metastases. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2006;5(5):1136-44.
- [13] Solit DB, Garraway LA, Pratilas CA, Sawai A, Getz G, Basso A, et al. BRAF mutation predicts sensitivity to MEK inhibition. *Nature*. 2006;439(7074):358-62.
- [14] Hoeflich KP, Merchant M, Orr C, Chan J, Den Otter D, Berry L, et al. Intermittent Administration of MEK Inhibitor GDC-0973 plus PI3K inhibitor GDC-0941 Triggers Robust Apoptosis and Tumor Growth Inhibition. *Cancer Research*. 2012;72(1):210-9.
- [15] Santarpia L, Lippman SM, El-Naggar AK. Targeting the MAPK-RAS-RAF signaling pathway in cancer therapy. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 2012;16(1):103-19.
- [16] Ribas A, Gonzalez R, Pavlick A, Hamid O, Gajewski TF, Daud A, et al. Combination of vemurafenib and cobimetinib in patients with advanced *BRAF*^{V600}-mutated melanoma: a phase 1b study. *The Lancet Oncology*. 2014;15(9):954-65.
- [17] Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in *BRAF*-Mutated Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(20):1867-76.
- [18] Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK Inhibition versus BRAF Inhibition Alone in Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2014.
- [19] Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(1):30-9.
- [20] Pflugfelder A, Kochs C, Czeschik C, Garbe C, Schadendorf D. Malignes Melanom - S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“. AWMF Registrierungsnummer: 032-024OL: Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V.; 2013.
- [21] Novartis Europharm Limited. Fachinformation Tafinlar[®] 50 mg Hartkapseln, Tafinlar[®] 75 mg Hartkapseln. Stand: August 2015.
- [22] Novartis Europharm Limited. Mekinist[®] Filmtabletten. Stand: August 2015.
- [23] Roche Registration Limited. Fachinformation Zelboraf[®] 240 mg Filmtabletten. Stand: April 2015.
- [24] McArthur GA, Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Dummer R, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in *BRAF*^{V600E} and *BRAF*^{V600K} mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *The Lancet Oncology*. 2014;15(3):323-32.
- [25] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Vemurafenib. 2014.
- [26] Wright CJ, McCormack PL. Trametinib: First Global Approval. *Drugs*. 2013;73(11):1245-54.
- [27] Hatzivassiliou G, Haling JR, Chen H, Song K, Price S, Heald R, et al. Mechanism of MEK inhibition determines efficacy in mutant KRAS- versus BRAF-driven cancers. *Nature*. 2013.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- [28] Rosen L, LoRusso P, Ma WW, Goldman J, Weise A, Colevas AD, et al. Abstract 4716: A first-in-human phase 1 study to evaluate the MEK1/2 inhibitor GDC-0973 administered daily in patients with advanced solid tumors. *Cancer Research*. 2011;71(8 Supplement).
- [29] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2015.
- [30] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO® 10mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2015.
- [31] medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Cecenu® 40 mg Kapsel. Stand: Februar 2015.
- [32] medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Detimedac®. Stand: März 2015.
- [33] Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation KEYTRUDA® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2015.
- [34] Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation IntronA® 18 Mio. I.E./3 ml, – 25 Mio. I.E./2,5 ml Injektions- oder Infusionslösung. Stand: Juni 2015.
- [35] Roche Pharma AG. Fachinformation Roferon®-A 3; 4,5; 6; 9 Mio. I.E./0,5 ml Fertigspritze mit Injektionslösung. Stand: Mai 2015.
- [36] Berman D, Korman A, Peck R, Feltquate D, Lonberg N, Canetta R. The development of immunomodulatory monoclonal antibodies as a new therapeutic modality for cancer: The Bristol-Myers Squibb experience. *Pharmacology and Therapeutics*. 2015;148C:132-53.
- [37] Matzdorff A. Chemotherapie. In: Preiß J, Dornhoff W, Hagmann F-G, Schmieder A. Interdisziplinäre Empfehlungen zur Therapie 2008/2009. Germering/München: W. Zuckschwerdt Verlag; 2008. S. 260-2.
- [38] Brossart P. Substanzklassen und Wirkmechanismen: Dosierungsprinzipien, Dosismodifikationen, Inkompatibilitäten. In: Szeimies R-M, Hauschild A, Garbe C, Kaufmann R, Landthaler M. Tumoren der Haut - Grundlagen, Diagnostik und Therapie in der dermatologischen Onkologie. Stuttgart - New York: Georg Thieme Verlag; 2010. S. 209-19.
- [39] Agarwala SS. Current systemic therapy for metastatic melanoma. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2009;9(5):587-95.
- [40] Novartis Europharm Limited. Fachinformation Glivec® Filmtabletten. Stand: Februar 2015.
- [41] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use), Stand: 05. Mai. 2015.
- [42] Teva Pharma B.V. Fachinformation Temozolomid Teva 100 mg Hartkapsel. Stand: Juni 2015.
- [43] Bundesministerium der Justiz. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG). "Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12 Dezember 2005 (BGBl I S 3394), das durch Artikel 1 der Verordnung vom 02 September 2015 (BGBl I S 1571) geändert worden ist" 2015.
- [44] Eigentler TK, Caroli UM, Radny P, Garbe C. Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomised clinical trials. *The Lancet Oncology*. 2003;4(12):748-59.