Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cobimetinib (Cotellic®)

Roche Pharma AG

Modul 3 A

Kombinationstherapie mit Vemurafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Stand: 26.11.2015

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **2**
Abbildungsverzeichnis **4**
Abkürzungsverzeichnis **5**
3 Modul 3 – allgemeine Informationen **8**
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie 10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 16
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 16
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 19
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation 19
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung 24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland 30
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation 42
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen 44
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 45
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 48
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung 55
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer 55
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie 57
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 59
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen 60
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten 64
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen 65
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 71
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 74
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 75
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation 75
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen 85
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels 86
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan 87
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 94
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 94
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 95

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 3-1: Stadieneinteilung gemäß American Joint Committee on Cancer (AJCC) – verkürzte Darstellung ab Stadium III 20
Tabelle 3-2: M-Klassifikation der Fernmetastasen beim malignen Melanom 20
Tabelle 3-3: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C43 (Bösartiges Melanom der Haut) 31
Tabelle 3-4: Altersgruppenspezifische 5-Jahres-Prävalenzen für die Jahre 2009 bis 2011 31
Tabelle 3-5: Neuerkrankungen und Inzidenzraten (altersstandardisiert nach Europastandard; pro 100.000 Einwohner) des malignen Melanoms der Haut in Deutschland (ICD-10 C43) 32
Tabelle 3-6: Mortalität des malignen Melanoms der Haut in Deutschland (ICD-10 C43) 33
Tabelle 3-7: Stadienverteilung und Resezierbarkeit nach AJCC Stadien 36
Tabelle 3-8: Unsicherheitspanne einiger Parameter des epidemiologischen Modells 39
Tabelle 3-9: Geschätzte Entwicklung der Patientenzahlen in den Jahren 2008-2021 40
Tabelle 3-10: Geschätzte Entwicklung der Cobimetinib-Zielpopulation in den Jahren 2016-2021 42
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation im Jahr 2016 42
Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten die für eine Therapie mit Cobimetinib in Frage kommen, Prognose für 2016 44
Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) 45
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 56
Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 57
Tabelle 3-16: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 58
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie 59
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) 61
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit 62
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt) 64
Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt) 65

Tabelle 3-22: Vemurafenib Umsätze aus öffentlichen Apotheken im Jahr 2014, IMS PharmaScope® National 68
Tabelle 3-23: Vemurafenib Umsätze aus Krankenhausapotheken und krankenhausversorgenden Apotheken im Jahr 2014, IMS Dataview® hospital-focus..... 69
Tabelle 3-24: Prognose der mit Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib behandelten Patienten in der GKV-Zielpopulation für 2016 70
Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile 71
Tabelle 3-26: Empfohlene Dosisanpassungen für Cotellic 76
Tabelle 3-27: Empfohlene Dosisanpassungen für Cotellic bei Patienten mit einer Abnahme der linksventrikulären Auswurffraktion (LVEF) seit Therapiebeginn 77
Tabelle 3-28: Zusammenfassung der Risikominimierungsmaßnahmen 87

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Der MAPK-Signalweg in einer Zelle ohne BRAF-V600-Mutation (sog. Wildtyp-Zelle (A) und mit vorliegender BRAF-V600-Mutation (B) 22

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADO	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie
ADR	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.
AIC	Akaike Informationskriterium
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AKT	Protein Kinase B (AK steht für die Ak Mauslinie, T für Thymom)
ALP	Alkalische Phosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIS	Arzneimittelinformationssystem
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BRAF	Rat fibrosarcoma Isoform B
CK	Kreatinphosphokinase
c-KIT	CD117, Stammzellfaktor-Rezeptor
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrome P450
CYP3A	Cytochrome P450, Familie 3, Subfamilie A
DDD	Defined Daily Dose
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EGF	Epidermaler Wachstumsfaktor (Epidermal Growth Factor)
EGFR	EGF-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EPAR	European Public Assessment Report
ERK	Extrazellulär signalregulierte Kinase (Extracellular Signal-Regulated Kinase)
ESMO	European Society for Medical Oncology

Abkürzung	Bedeutung
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Classification of Diseases and Related Health Problems (die Ziffer 10 bezeichnet die 10. Revision der Klassifikation)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	Internationale Einheit (International Unit)
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
LDH	Laktatdehydrogenase
LLN	Untere Grenze des Normalbereichs (Lower Limit of Normal)
LVEF	Links ventrikuläre Ejektionsfraktion (Left Ventricular Ejection Fraction)
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase (Mitogen-activated Protein Kinase)
MEK	Mitogen-aktivierte Kinase Kinase (Mitogen-aktivierte extrazellulär signalregulierte Kinase; mitogen activated extracellular signal-regulated kinase)
mTOR	Proteinkinase, Abkürzung steht für mechanistisches Ziel von Rapamycin (Mechanistic Target of Rapamycin)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
N-RAS	Neuroblastoma RAS
OATP	Organo-Anion-Transporter (Organic anion-transporting polypeptide)
OCT	Organic cation transporters
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PD-1	Programmed Death Rezeptor-1
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PL	Packungsbeilage
QTc	Korrigiertes QT Intervall
RAS	Rat sarcoma
RKI	Robert Koch-Institut

Abkürzung	**Bedeutung**
RMP	Risk-Management-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
TAM	Treatment Algorithm Mapping
TRM	Tumorregister München
UICC	Union for International Cancer Control
UV	Ultraviolett
VerfO	Verfahrensordnung

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

– Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)

– Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)

– Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)

– Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet „nicht resezierbares oder metastasiertes Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation“ [1] wurde für die Erstellung des Dossiers für Cobimetinib vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) Vemurafenib festgelegt. Roche bestätigt, dass Vemurafenib als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen wird.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.3).

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zu Cobimetinib für das Anwendungsgebiet „nicht resezierbares oder metastasiertes Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation“ fand am 11. September 2014 statt (Beratungsanforderung 2014-B-056). In diesem Gespräch wurde Vemurafenib als zweckmäßige Vergleichstherapie in dem Anwendungsgebiet „nicht resezierbares oder metastasiertes Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation“ anhand der formalen Kriterien gemäß G-BA-Verfahrensordnung (VerfO) festgelegt (5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO [2]). Das Beratungsprotokoll mit der entsprechenden Festlegung liegt dem Dossier bei [3].

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für das Beratungsgespräch anhand der Kriterien des G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hergeleitet.

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 Sozialgesetzbuch (SGB) V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse 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. (5. Kapitel § 6 Abs. 3 Nr. 1-4 VerfO [2]).

Kriterium 5 bezüglich der wirtschaftlicheren Therapie wird zwar in der aktuellen Anlage II.5: Modul 3 aufgeführt (siehe oben, grauer Kasten), es ist jedoch im Rahmen des Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften im August 2013 entfallen [4]. Kriterium 5 ist dementsprechend nicht mehr in der zum 16. April 2015 in Kraft getretenen Verfahrensordnung des G-BA enthalten und wird nicht mehr berücksichtigt [2].

Zu Kriterium 1)

Eine Zulassung zur Behandlung des malignen Melanoms in Deutschland besitzen aktuell Vemurafenib, Dabrafenib, Ipilimumab, Dacarbazin, Lomustin, Interferon-alfa 2a und Interferon-alfa 2b. Des Weiteren ist Trametinib seit 30. Juni 2014 in der Indikation zur Monotherapie zugelassen und seit 01. September 2015 liegt auch die Zulassung in Europa für die Kombination von Trametinib mit Dabrafenib in der Behandlung des nicht resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600 mutiertem malignem Melanom vor [5]. Seit 2015 sind außerdem die Wirkstoffe Nivolumab und Pembrolizumab ebenfalls in der Indikation malignes Melanom zugelassen [6, 7].

Eine explizite Zulassung für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbares oder metastasiertes Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation besitzen bis dato in Deutschland Vemurafenib, Dabrafenib und Trametinib sowie Trametinib in Kombination mit Dabrafenib [5, 8, 9]. Ipilimumab ist zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen indiziert [10]. Dacarbazin ist zugelassen für Patienten mit metastasiertem malignem Melanom [11] und Lomustin wird in Kombinationstherapie eingesetzt bei bösartigen Tumorerkrankungen der Haut (metastasierte, maligne Melanome) [12]. Interferon-alfa 2a und Interferon-alfa 2b dürfen nur bei Patienten eingesetzt werden, die nach einer chirurgischen Tumorresektion krankheitsfrei sind (adjuvante Therapie) [13, 14]. Die beiden anti-Programmed Death Rezeptor-1 (PD-1)-Antikörper Pembrolizumab und Nivolumab sind indiziert zur Monotherapie des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms [6, 7].

Die Wirkstoffe Vemurafenib, Ipilimumab, Dabrafenib, Dacarbazin, Trametinib, Pembrolizumab und Nivolumab besitzen eine Zulassung im geplanten Anwendungsgebiet und dürfen entsprechend ihrer Zulassung als Monotherapie eingesetzt werden. Trametinib und Dabrafenib sind außerdem seit 01. September in der Kombinationsbehandlung zugelassen [5-11]. Lomustin besitzt ausschließlich eine Zulassung im Rahmen einer Kombinationstherapie [12].

Zu Kriterium 2)

Prinzipiell kann im Rahmen der nicht-medikamentösen Behandlung im Anwendungsgebiet eine Strahlentherapie oder eine Resektion durchgeführt werden. Dies betrifft vor allem Patienten mit metastasiertem Melanom, bei welchen durch die Strahlentherapie oder durch eine Resektion eine Heilung erreicht werden kann [15].

Gemäß den Leitlinien besteht allgemeiner Konsens, dass die operative Therapie bei Melanommetastasen in Betracht gezogen werden soll, wenn eine komplette operative Entfernung (R0-Resektion) der Melanommetastasen möglich ist [15-17]. Diese Patienten stellen innerhalb des zu untersuchenden Anwendungsgebietes allerdings Ausnahmefälle dar, so dass bei der Zielpopulation von jenen Patienten ausgegangen wird, für die eine Resektion nicht angezeigt ist. Für die chirurgische Therapie von Fernmetastasen beim malignen Melanom liegen keine Daten randomisierter Studien vor.

Strahlentherapie wird im Stadium der Fernmetastasierung in der Praxis gegebenenfalls zur Verbesserung der Lebensqualität, zur Vermeidung von Schmerzen und zur Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle eingesetzt. Ein positiver Einfluss auf das Gesamtüberleben ist jedoch bislang nicht gezeigt worden. Die allgemeine Datenlage einer Bestrahlung im Stadium der Fernmetastasierung des malignen Melanoms ist insgesamt unzureichend [15].

Folglich wird eine nicht-medikamentöse Behandlung als Vergleichstherapie nicht in Betracht gezogen.

Zu Kriterium 3)

Der G-BA hat drei Wirkstoffe (Vemurafenib, Ipilimumab und Dabrafenib) im Anwendungsgebiet malignes Melanom im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V bewertet. Für Vemurafenib wurde am 06. September 2012 ein befristeter Beschluss über einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Dacarbazin gefasst [18], der nach der erneuten Bewertung am 06. März 2014 bestätigt und unbefristet erlassen wurde [19].

Am 02. August 2012 stellte der G-BA für Ipilimumab im Anwendungsgebiet der vorbehandelten Patienten gegenüber Best Supportive Care einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen fest, der auf 5 Jahre befristet wurde [20]. Nach der Zulassungserweiterung von Ipilimumab am 31. Oktober 2013 umfasst das Anwendungsgebiet nun alle Patienten im Anwendungsgebiet unabhängig von der Vortherapie. Für Ipilimumab in der Erstlinienbehandlung sieht der G-BA in dem am 05. Juni 2014 veröffentlichten Beschluss keinen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der Beschluss wurde bis zum 01. Dezember 2017 befristet [21].

Für Dabrafenib sieht der G-BA in dem am 03. April 2014 veröffentlichten Beschluss einen Zusatznutzen gegenüber Vemurafenib als nicht belegt. Der Beschluss wurde auf 3 ½ Jahre befristet [22].

Des Weiteren liegt ein Beschluss des G-BA vom 17. Dezember 2009 über die Nichtverordnungsfähigkeit von Interleukin-2 in der systemischen Anwendung beim metastasierten malignen Melanom im Off-Label-Use vor [23]. Interleukin-2 besitzt jedoch keine Zulassung im zu untersuchenden Anwendungsgebiet.

Am 20. Dezember 2005 wurde vom G-BA ein Auftrag zur Bewertung für Temozolomid beim metastasierten malignen Melanom an die Expertengruppen Off-Label erteilt. Jedoch erfolgte im Schreiben des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) vom 04. Juni 2010 eine Auftragsrückgabe [24, 25]. Auch Temozolomid besitzt keine Zulassung im zu untersuchenden Anwendungsgebiet.

Für die neu im Jahr 2015 zugelassenen Wirkstoffe Pembrolizumab und Nivolumab und die Kombinationstherapeutika Trametinib und Dabrafenib liegen noch keine abschließenden Bewertungen durch den G-BA vor.

Von den aufgeführten durch den G-BA untersuchten Wirkstoffen kann folglich nur Vemurafenib als geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie abgeleitet werden.

Zu Kriterium 4)

Um den aktuellen Stand der allgemeinen medizinischen Erkenntnisse darzustellen, wurde eine Leitlinienrecherche durchgeführt. Die Durchführung der Recherche und die Anzahl der gefundenen Treffer sind in einem gesonderten Dokument dargestellt [26]. Die Zulassungen der neuen Therapieoptionen mit Vemurafenib, Dabrafenib und Ipilimumab haben die Behandlung des metastasierten Melanoms grundlegend verändert. Während die vor 2011 veröffentlichten Leitlinien trotz fehlender Überlebensvorteile vor allem die bewährten Chemotherapien mit Dacarbazin, Temozolomid oder Fotemustin empfehlen, berücksichtigen die aktuelleren Leitlinien die veränderte Behandlungsrealität mit den neuen Therapien. Nachfolgend wird nur auf die aktuellen Leitlinien eingegangen.

Die aktuelle deutsche S3-Leitlinie von Februar 2013 nennt als medikamentöse Behandlungsoptionen im metastasierten Stadium folgende Therapien

- Therapie mit Signaltransduktionsinhibitoren (BRAF-Inhibitor)
- Therapie mit Signaltransduktionsinhibitoren (c-KIT-Inhibitor)
- Immuntherapie im Stadium IV
- Monochemotherapie
- Polychemotherapie
- Biochemotherapie

Abhängig vom Mutationsstatus werden den Patienten Therapien mit BRAF-Inhibitoren (Vemurafenib oder Dabrafenib) oder c-KIT-Kinaseinhibitoren (Imatinib) empfohlen. Unabhängig von vorhandenen Mutationen soll zudem die Option einer Immuntherapie mit Ipilimumab geprüft werden. Die Monochemotherapie wird als etablierte Systemtherapie

bezeichnet und kann Melanompatienten mit nicht resezierbaren Metastasen angeboten werden. Die Wirksamkeit der Monotherapien Temozolomid und Fotemustin wird von den Autoren der Leitlinie als äquivalent zu der von Dacarbazin betrachtet. Polychemotherapien werden aufgrund der erhöhten Toxizität und der fehlenden Verlängerung des Gesamtüberlebens nur für Patienten mit Tumortherapie unter systemischer Vortherapie oder initial rascher Tumorprogression empfohlen [15].

Auch die europäische Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) von 2012 empfiehlt vor Therapiebeginn eine Bestimmung des Mutationsstatus. In Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom sehen die Autoren der Leitlinie die Therapie mit Vemurafenib als beste Behandlungsoption, vor allem bei Patienten, die unter symptomatischen Metastasen leiden, da die Therapie schnell anspricht und die Lebensqualität der Betroffenen verbessert. Als weitere Behandlungsoption unabhängig vom Mutationsstatus wird Ipilimumab angegeben. Sollten keine neuen Behandlungsmöglichkeiten (Vemurafenib, Ipilimumab oder Dabrafenib) verfügbar sein und eine Teilnahme an klinischen Studien nicht möglich sein, können auch zytotoxische Wirkstoffe wie Dacarbazin, Temozolomid, Taxane, Fotemustin und Platinderivate sowie Zytokine (Interferon-alfa 2a und -alfa 2b, Interleukin-2) als Monotherapie oder in Kombination eingesetzt werden [16].

Die Leitlinie aus der Schweiz von Dezember 2011 empfiehlt metastasierten Patienten nach einer genetischen Analyse (BRAF, c-KIT, N-RAS) die Teilnahme in einer klinischen Studie. Vemurafenib befand sich zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Leitlinie noch im Zulassungsverfahren, wird jedoch in der Leitlinie als geeignete Therapie für BRAF-Mutation-positive Patienten mit symptomatischen Melanommetastasen genannt. Ist die Teilnahme an einer klinischen Studie nicht möglich, sollten BRAF- und c-KIT-Wildtyp-Patienten mit Ipilimumab oder einer Monochemotherapie, wie Dacarbazin oder Temozolomid, behandelt werden. Eine Biochemotherapie wird aufgrund der verstärkten Toxizität und fehlenden Überlebensvorteilen nicht empfohlen [17].

Auch die französische Leitlinie von 2014 empfiehlt grundsätzlich den Einschluss von Patienten in klinische Studien. Vor der Wahl der Therapie sollte der Mutationsstatus der Patienten bestimmt werden. Bei vorliegender BRAF-Mutation wird abhängig vom Krankheitsverlauf und Gesundheitszustand eine Therapie mit Vemurafenib oder Dacarbazin empfohlen. Bei fehlender BRAF-Mutation sollte in der Erstlinie mit Dacarbazin therapiert werden. Polychemotherapien oder Immun-Chemotherapien werden von den Autoren der Leitlinien aufgrund des fehlenden Überlebensvorteils und dem nachteiligeren Nebenwirkungsprofil weder für die Erst- noch für die Zweitlinienbehandlung empfohlen [27].

Die Autoren der niederländischen Leitlinie von 2013 sehen mit der Entwicklung der neuen Klassen von Arzneimitteln (monoklonale Antikörper, BRAF-Inhibitoren, MEK-Inhibitoren, PI3K/AKT/mTOR-Inhibitoren) eine drastische Veränderung in der Therapie des metastasierten Melanoms. Für Patienten mit BRAF-Mutation sollte deshalb eine Behandlung mit BRAF-Inhibitoren in Betracht gezogen werden. Für Patienten ohne BRAF-Mutation wird in der Erstlinienbehandlung aktuell keine bessere Therapiealternative als Dacarbazin gesehen.

Grundsätzlich sind auch die Verfasser dieser Leitlinie der Auffassung, dass eine Therapie im Rahmen einer klinischen Studie erfolgen sollte [28].

Zusammenfassung

Nach Überprüfung der vier gültigen Kriterien des G-BA kommt Roche zu dem Ergebnis, dass im geplanten Anwendungsgebiet Vemurafenib die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt.

Vemurafenib besitzt eine Zulassung im geplanten Anwendungsgebiet und der Zusatznutzen der Behandlung wurde durch den G-BA bereits 2012 festgestellt und 2014 erneut bestätigt. Damit ist Vemurafenib derzeit der einzige Wirkstoff im zu untersuchenden Indikationsgebiet, für den der G-BA einen unbefristeten Zusatznutzen ausgesprochen hat.

In dem Nutzenbewertungsverfahren von Dabrafenib wurde Vemurafenib im laufenden Verfahren nachträglich vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Der G-BA erachtete es als gerechtfertigt „Vemurafenib trotz der relativ kurzen Erfahrung in der praktischen Anwendung mit diesem Wirkstoff als zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen“ [22] und ersetzte daraufhin die ursprünglich festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie Dacarbazin.

Gemäß G-BA Verfahrensordnung ist für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Vemurafenib wird von den nationalen aber auch von zahlreichen internationalen Leitlinien empfohlen [15-17].

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Zu Abschnitt 3.1.1

Die Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde aus dem Protokoll zum Beratungsgespräch mit der Geschäftsstelle des G-BA vom 11. September 2014 entnommen [3].

Zu Abschnitt 3.1.2

Die in Deutschland zugelassenen Wirkstoffe im zu untersuchenden Anwendungsgebiet wurden über die Arzneimittelinformationssystem (AMIS)-Datenbank des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation (DIMDI) und über die Rote Liste ermittelt. Das konkrete Anwendungsgebiet wurde anhand der Fachinformation (www.fachinfo.de) des jeweiligen Wirkstoffes ermittelt.

Welche medikamentösen Therapien den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im Anwendungsgebiet darstellen, wurde vornehmlich anhand der deutschen S3 Leitlinie [15], aber auch anhand der Ergebnisse einer systematischen Leitlinienrecherche ermittelt [26]. Für die systematische Leitlinienrecherche wurden die Webseiten von verschiedenen Leitlinienportalen und Fachgesellschaften sowie in Ovid die Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane anhand von angepassten Suchstrategien durchsucht. Die genaue Durchführung der Recherche und die Anzahl der gefundenen Treffer sind in einem gesonderten Dokument dargestellt [26].

Anhand der Webseite des G-BA (www.g-ba.de) wurde ermittelt, ob für die in Frage kommenden Arzneimittel ein patientenrelevanter Nutzen von der Behörde festgestellt wurde.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, Stand 16. April 2015. 2015.
[3] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2014-B-056, Stand: 17. Oktober 2014. 2014.
[4] Bundesministerium für Gesundheit. Drittes Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften. 2013.

[5] Novartis Europharm Limited. Mekinist® Filmtabletten. Stand: August 2015.
[6] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO® 10mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2015.
[7] Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation KEYTRUDA® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2015.
[8] Novartis Europharm Limited. Fachinformation Tafinlar® 50 mg Hartkapseln, Tafinlar® 75 mg Hartkapseln. Stand: August 2015.
[9] Roche Registration Limited. Fachinformation Zelboraf® 240 mg Filmtabletten. Stand: April 2015.
[10] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2015.
[11] medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Detimedac®. Stand: März 2015.
[12] medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Cecenu® 40 mg Kapsel. Stand: Februar 2015.
[13] Roche Pharma AG. Fachinformation Roferon®-A 3; 4,5; 6; 9 Mio. I.E./0,5 ml Fertigspritze mit Injektionslösung. Stand: Mai 2015.
[14] 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.
[15] 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.
[16] Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M, Keilholz U, Pentheroudakis G, Esmo Guidelines Working Group. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2012;23 Suppl 7:vii86-91.
[17] Dummer R, Guggenheim M, Arnold AW, Braun R, von Moos R, Project Group Melanoma of the Swiss Group for Clinical Cancer R. Updated Swiss guidelines for the treatment and follow-up of cutaneous melanoma. *Swiss Medical Weekly*. 2011;141:w13320.
[18] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe 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 - Vemurafenib. 2012.
[19] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe 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 - Vemurafenib. 2014.
[20] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe 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 - Ipilimumab. 2012.
[21] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe 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 – Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet). 2014.

[22] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine der Änderung Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dabrafenib. 2014.
[23] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI - Off-Label-Use Interleukin-2 in der systematischen Anwendung beim metastasierten malignen Melanom. 2009.
[24] Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Rückgabe des Arbeitsauftrages Temozolomid bei metastasiertem malignen Melanom und cerebraler Metastasierung. 2010.
[25] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Erteilung von Aufträgen zur Erstellung von Bewertungen an die Expertengruppe Off-Label nach § 1 Abs. 3 des Erlasses über die Einrichtung von Expertengruppen Off-Label nach § 35 Abs. 3 SGB V. 2005.
[26] Advanced Medical Services GmbH. Systematische Leitlinienrecherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet "Malignes Melanom". 2014.
[27] Leccia MT, Planchamp F, Sassolas B, Combemale P, Modiano P, Bedane C, et al. Prise en charge therapeutique des patients atteints d'un melanome cutane metastatique: recommandations nationales francaises. *Annales de Dermatologie et de Venereologie*. 2014;141(2):111-21.
[28] Dutch Working Group on Melanoma. Melanoma Guideline 2012. 2013.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation" genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Das maligne Melanom

Das maligne Melanom ist eine der aggressivsten und therapieresistentesten Krebserkrankungen des Menschen. Es geht von der malignen Transformation pigmentbildender Zellen (Melanozyten) aus [1, 2]. Obwohl weniger als 2% aller Hautkrebserkrankungen Melanome sind, verursachen sie weltweit die große Mehrheit aller mit Hautkrebs assoziierten Todesfälle [2, 3]. Mehr als 95% der Melanome treten in der Haut auf. Allerdings können z. B. auch die Übergangsschleimhäute (Mund-, Nasennebenhöhlen-, Genital- und Analschleimhäute), Schleimhäute des Magen-Darm-Trakts, die Netzhaut der Augen oder das Innenohr betroffen sein (extrakutane Manifestationen) [4].

Etwa 9.600 Männer und ebenso viele Frauen erkrankten 2010 in Deutschland an einem malignen Melanom der Haut [5].

Seit den 1980er Jahren sind die altersstandardisierten Erkrankungsraten in den westlichen Industrienationen deutlich gestiegen und haben sich teilweise mehr als verdreifacht. Indes sind die Sterberaten in Deutschland seit 1999 nahezu konstant [5].

Ursache der Erkrankungen (Risikofaktoren)

Verschiedene Umweltfaktoren und Patientendispositionen können mit einem erhöhten Melanomrisiko einhergehen. Der wichtigste exogene Risikofaktor ist die ultraviolette (UV)-Lichtexposition durch Sonnenstrahlen (und zunehmend durch Solariennutzung), insbesondere in Verbindung mit Sonnenbrand in der Kindheit und Jugend [6-10]. Daneben erhöhen eine positive Familienanamnese, multiple und/oder dysplastische Nävi [11, 12], ein heller Hauttyp (Hauttyp 1: rote Haare, grüne oder blaue Augen, helle Haut) [13], Immunsuppression [14, 15] und Zustand nach Tumorerkrankung in der Kindheit [16, 17] die Wahrscheinlichkeit, an einem maligen Melanom zu erkranken.

Natürlicher Verlauf

Melanome können bereits frühzeitig über das lymphatische System oder das Blutgefäßsystem metastasieren. Zwei Drittel der primären Melanommetastasen befinden sich im Abflussgebiet

der regionalen Lymphknoten [2, 18]. Je nach Größe und Invasivität des Primärtumors und der Metastasierung werden verschiedene Stadien unterschieden (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Stadieneinteilung gemäß American Joint Committee on Cancer (AJCC) – verkürzte Darstellung ab Stadium III

Stadium	**Primärtumor**	**Regional Lymphknotenmetastasen**	**Fernmetastasen**
IIIA	Jede Tumordicke, keine Ulzeration	Mikrometastasen	Keine
IIIB	Jede Tumordicke mit Ulzeration Jede Tumordicke, keine Ulzeration Jede Tumordicke ± Ulzeration	Mikrometastasen Bis zu drei Makrometastasen Keine aber Satelliten- und/oder In-Transit Metastasen	Keine
IIIC	Jede Tumordicke mit Ulzeration Jede Tumordicke ± Ulzeration	Bis zu drei Makrometastasen Vier oder mehr Makrometastasen oder kapselüberschreitender Lymphknotenbefall oder Satelliten und/oder In-Transit Metastasen mit Lymphknotenbefall	Keine
IV			Fernmetastasen
Quelle: [2, 19]			

Im Stadium IV mit Fernmetastasen sind drei Kategorien der Fernmetastasierung zu trennen (Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: M-Klassifikation der Fernmetastasen beim malignen Melanom

M-Klassifikation	**Art der Fernmetastasierung**	**LDH**
M1a	Metastasen in Haut, Subkutis oder Lymphknoten jenseits der regionären Lymphknoten	Normal
M1b	Lungenmetastase(n)	Normal
M1c	Fernmetastase(n) anderer Lokalisation oder Fernmetastase(n) jeder Lokalisation mit erhöhten Serumwerten der Laktatdehydrogenase (LDH)	Normal Erhöht
Quelle: [20]		

Regionale Metastasen können als Mikrometastasen, als Satellitenmetastasen (bis 2 cm um den Primärtumor), als In-Transit-Metastasen in der Haut und Unterhaut oder als bereits klinisch diagnostizierbare regionäre Lymphknotenmetastasen auftreten [2].

Die Prognose der Patienten mit einem malignen Melanom hängt dabei primär von zwei Faktoren ab: Den Eigenschaften des Primärtumors (die Prognose wird mit zunehmender Tumordicke und Vorhandensein einer Ulzeration schlechter) und dem Vorhandensein oder Fehlen von lokoregionären und Fernmetastasen [18, 21]. Wird das maligne Melanom im

Frühstadium diagnostiziert, liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei annähernd 98%. Für Patienten im metastasierten Stadium (IV) ist die Prognose mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 13,8% schlecht [22].

Im Falle einer Fernmetastasierung sind am häufigsten Lunge und Leber betroffen [1]. Weitere häufige Metastasierungsorte sind die Haut, ferne Lymphknoten, das Gehirn, die Knochen, die Nebennieren sowie der Magen-Darm-Trakt [23]. Die Fernmetastasierung wird in die Gruppen M1a, M1b und M1c eingeteilt und ist für die Prognose bedeutsam. M1a (Fernmetastasen der Kutis, Subkutis sowie ferner Lymphknoten bei normaler Laktatdehydrogenase [LDH] im Serum) weist dabei die beste Prognose und M1c (viszerale Metastasierung und/oder erhöhte LDH im Serum) die schlechteste Prognose in der fernmetastasierten Situation auf. Neben der Metastasenlokalisation ist die erhöhte LDH im Serum ein unabhängiger und hoch signifikanter Prädiktor für das Überleben bei Fernmetastasierung und ist daher essenziell für die Einteilung der Fernmetastasierungsstadien [19] (Tabelle 3-2).

Rolle der V600-mutierten BRAF-Serin-Threonin-Kinase

Das Melanom der Haut entsteht im Rahmen einer komplexen Interaktion von UV-Exposition und Wirtsfaktoren. Dabei ist UV-Strahlung vorwiegend ursächlich für hohe Mutationsraten in malignen Melanomen [24, 25]. Die typischen unter UV-Lichteinwirkung auftretenden Mutationen sind C>T-Mutationen, die in verschiedensten Genen nachweisbar sind. Daneben spielen bezüglich der Mutationsrate auch das Alter und chemotherapeutische Behandlungen in der Melanomentstehung eine Rolle [26]. Wenige dieser Mutationen sind dabei sogenannte „Treiber-Mutationen“, also Mutationen, die zu einem Fitness- und Überlebensvorteil der Tumorzellen führen [25]. Die häufigste dieser Treiber-Mutationen bei malignen Melanomen ist die BRAF-V600-Mutation mit einer Häufigkeit von 43,9% [27].

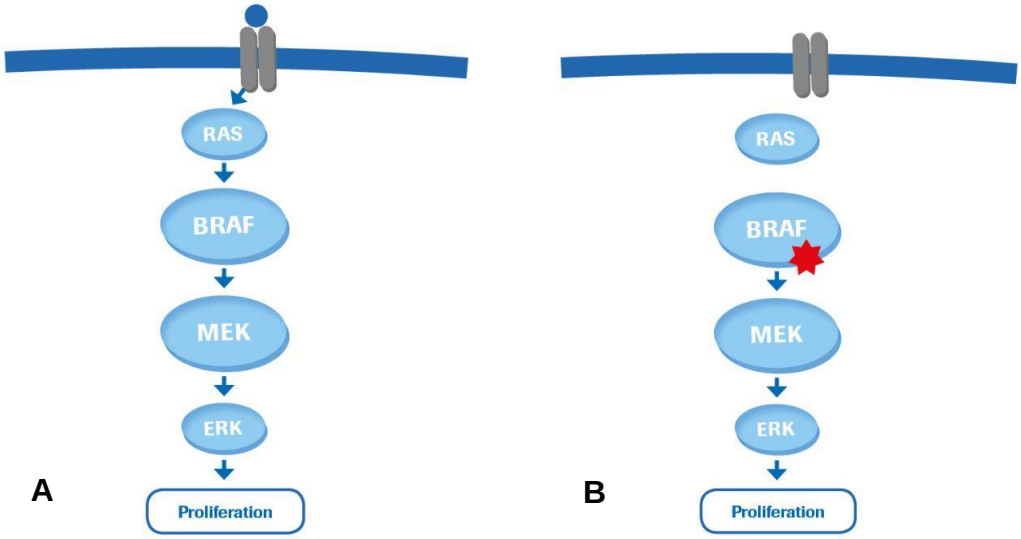

Abbildung 1: Der MAPK-Signalweg in einer Zelle ohne BRAF-V600-Mutation (sog. Wildtyp-Zelle (A) und mit vorliegender BRAF-V600-Mutation (B)

Quelle: nach [28], modifiziert

Die Proteine des MAPK-Signalwegs sind in Abwesenheit von an den EGF-Rezeptor gebundenen Wachstumsfaktoren nicht aktiviert und führen nicht zu einer Proliferation der Zelle. (A) Durch die Bindung von Wachstumsfaktoren an den EGF-Rezeptor wird die Signalkette des MAPK-Signalweges gestartet; dies führt zu einer normalen Teilung bzw. einem normalen Wachstum der Zelle. (B) Durch eine BRAF-V600-Mutation kommt er zur autonomen Aktivierung des MAPK-Signalwegs ohne extrazelluläre Stimulierung durch einen Wachstumsfaktor. BRAF: Rat fibrosarcoma isoform B, EGF: Epidermaler Wachstumsfaktor, ERK: Extrazellulär signalregulierte Kinase, MEK: Mitogen-aktivierte Kinase Kinase, RAS: Rat sarcoma

BRAF ist ein Bestandteil des Mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAPK)-Signalwegs, der normalerweise durch an den epidermalen Wachstumsfaktor (EGF)-Rezeptor bindende Wachstumsfaktoren aktiviert wird und in der Folge eine Zellproliferation bewirkt (Abbildung 1, A). Mutationen an Position V600 von BRAF führen zu einer konstitutiven BRAF-Aktivierung, was zu einer Überaktivierung des MAPK-Signalwegs (Abbildung 1, B) und letztlich zu exzessivem Zellwachstum und Überleben der Zelle führt [29, 30].

Die häufigste BRAF-Mutation ist dabei die V600E-Mutation, die ca. 83% der in Melanomen gefundenen BRAF-Mutationen ausmacht, gefolgt von der BRAF-V600K-Mutation mit ca. 14% aller BRAF-Mutationen. Die verbleibenden Fälle verteilen sich auf die verschiedenen sehr seltenen Mutationen wie V600R, V600D, V600G und V600M [27].

Die BRAF-V600E-Mutation ist eine Punktmutation, die an Position 600 der Proteinkette zu einem Austausch der Aminosäure Valin durch Glutamat führt und in erster Linie in Melanomen in Bereichen intermittierender, starker Sonnenbestrahlung auftritt [31]. Die V600K-Mutation tritt im Vergleich zur BRAF-V600E-Mutation, eher bei chronischer Sonnenexposition und damit zumeist auch in höherem Alter auf [32].

Durch eine potente und selektive Hemmung der onkogenen BRAF-V600-Kinase mit einem BRAF-Inhibitor kann die unkontrollierte Zellteilung bzw. das unkontrollierte Zellwachstum unterbunden werden [33]. Durch im Therapieverlauf auftretende sekundäre Resistenzen ist die

erfolgreiche Inhibition von BRAF jedoch zumeist zeitlich begrenzt: Im Therapieverlauf kam es in Studien nach etwas mehr als fünf Monaten zu einem erneuten Progress der Tumorerkrankung [34, 35].

Rolle der MEK1/2-Kinase

Da primäre Mitogen-aktivierte extrazellulär signalregulierte Kinase (MEK)-Mutationen selten sind [36] und MEK1/2 ein zentraler Baustein im MAPK-Signalweg ist, ist die der BRAF-Serin-Threonin-Kinase nachgeschaltete MEK1/2-Kinase im überaktivierten Signalweg eine attraktive Struktur, um über deren Blockade den Signalweg zu hemmen.

Der erste für die Monotherapie des malignen Melanoms zugelassene MEK-Inhibitor war Trametinib: In einer Phase 3-Studie zeigte sich bei BRAF-mutierten Patienten eine Ansprechrate von 22%, ein medianes progressionsfreies Überleben von 4,8 Monaten und ein signifikant verlängertes medianes Gesamtüberleben im Vergleich zur Chemotherapie-Kontrollgruppe (Dacarbazin oder Paclitaxel) [37]. Die Studie zeigte ebenso, dass eine alleinige Inhibition von MEK nach BRAF-Inhibition nicht wirksam ist und der Einsatz eines MEK-Inhibitors nach BRAF-Inhibitor-Progress nicht indiziert ist [37]. Im September 2015 erfolgte eine Zulassung der Kombination des BRAF-Inhibitors Dabrafenib mit dem MEK-Inhibitor Trametinib, die mit überzeugenden Daten die besondere Wirksamkeit dieser Art der zielgerichteten Wirkstoffkombination belegt.

Cobimetinib wurde von vornherein als Kombinationspartner für andere zielgerichtete Therapien entwickelt, um den synergistischen Effekt der MEK-Inhibition mit anderen Wirkmechanismen zu nutzen [38, 39]. Cobimetinib ist ein potenter, hochselektiver und allosterischer Inhibitor von MEK1 und MEK2 [40].

Rolle der V600-mutierten BRAF-Serin-Threonin-Kinase und der MEK-Kinase

Da Resistenzen unter einer Monotherapie mit BRAF-Inhibitoren und damit eine zeitlich begrenzte Wirksamkeit zumeist auf Veränderungen im MAPK-Signalweg zurückzuführen sind [41], ist die direkte Doppelblockade der BRAF-Serin-Threonin-Kinase und der MEK1/2-Kinase in diesem Signalweg ein sinnvoller Ansatz, um Resistenzbildungen deutlich zu verzögern und damit Ansprechen und Überleben zu verlängern. Daneben verhindert die Kombination nahezu vollständig die Entstehung von Sekundärneoplasien, die v. a. an der Haut auftreten [42-44]. Eine additive Blockade der MEK1/2-Kinase nach Progress unter einer BRAF-Inhibitor-Monotherapie ist dagegen geringer wirksam [43, 45].

Die direkte Kombinationstherapie unterbindet das Tumorwachstum deutlich effektiver als die zielgerichtete Monotherapie mit BRAF- oder MEK-Inhibitor allein – dies führt zu deutlich höheren Ansprechraten, signifikant verlängertem Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben im Vergleich zur Monotherapie mit Vemurafenib [43, 44].

Definition der Zielpopulation

Der MEK1/2-Inhibitor Cobimetinib und der BRAF-Inhibitor Vemurafenib unterdrücken als potente und selektive Inhibitoren die Signalübermittlung im MAPK-Signalweg, dem zentralen Signalweg für das unkontrollierte Tumorwachstum. Die orale Kombinationstherapie ist

angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation [46].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

In den westlichen Industrienationen ist seit den 1980er Jahren eine deutliche Steigerung der altersstandardisierten Erkrankungsraten zu verzeichnen, diese haben sich zum Teil mehr als verdreifacht. Das Melanom ist die fünfthäufigste Krebserkrankung bei Männern (3,8% aller Neuerkrankungen) und bei Frauen (4,3% aller Neuerkrankungen) [5].

An einem malignen Melanom der Haut erkrankten 2010 etwa 9.600 Männer und ebenso viele Frauen. Dazu kamen noch etwa 6.000 in situ Melanome, die frühzeitig und mehrheitlich bei Frauen entdeckt wurden. Das mittlere Erkrankungsalter der Frauen liegt bei 58 Jahren. Männer erkranken im Mittel mit 66 Jahren. Dem entspricht ein höheres Erkrankungsrisiko und deutlich höhere Erkrankungsraten jüngerer Frauen (unter 55 Jahre) und älterer Männer (über 55 Jahre) [5].

Die Melanomsterberaten in Deutschland zeigen sich seit 1999 nahezu konstant [5].

Großer therapeutischer Bedarf für Patienten mit metastasiertem Melanom

Wird das Melanom in einem frühen Stadium (I oder II) diagnostiziert und wird eine vollständige operative Entfernung (R0-Resektion) durchgeführt, gilt das Melanom damit als geheilt [3]. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt im Stadium I bei 97,0%, im Stadium II bei 81,5% die 10-Jahres-Überlebensraten liegen bei 91,9% im Stadium I und 70,8% im Stadium II [22]. Demgegenüber ist die Prognose für Patienten bei einem fortgeschrittenen, nicht resezierbaren Melanom des Stadiums III oder IV sehr schlecht und hat sich seit den 1970er-Jahren kaum verbessert [47, 48]. Die tumorspezifischen 5-Jahres-Überlebensraten betragen 53,2% für Patienten im Stadium der lokoregionären Metastasierung (Stadium III; 72,7% im Stadium IIIA, 50,8% im Stadium IIIB und 38,9% im Stadium IIIC) und 13,8% für Patienten im fernmetastasierten Stadium (IV) [22].

Die mit BRAF-Inhibitoren wie Vemurafenib [34] und mit Checkpoint-Inhibitoren wie Ipilimumab [49, 50] erreichbare Verlängerung des Gesamtüberlebens und die damit verbundene Verbesserung der Prognose für Patienten mit fortgeschrittenem, nicht resezierbarem Melanom im Stadium III oder IV bildet sich aktuell in einer Steigerung von 10% auf 13,8% in den Statistiken ab [22, 51]. Diese wird mit fortschreitendem Einsetzen der

bestehenden und dem Einsatz von neuen Therapien wie MEK-Inhibitor- und BRAF-Inhibitor-Kombinationen wie Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib [44] zunehmend erhöht werden können.

Therapieoptionen

1) Nicht-medikamentöse Therapieoptionen im zu untersuchenden Anwendungsgebiet

Wie in Abschnitt 3.1.2 beschrieben, gibt es prinzipiell die Option der nicht-medikamentösen Behandlungsverfahren wie Resektion und Strahlentherapie im Anwendungsgebiet.

Eine operative Entfernung von Melanommetastasen wird in Betracht gezogen, sofern eine R0-Resektion der Melanommetastasen möglich ist [20]. In den Stadien I-IIIA ist eine Resektabilität in 100% der Fälle gegeben [22]. In den Stadien IIIB und IIIC ist eine Resektabilität bei Erstdiagnose zu 94,7% bzw. 86,1% und im Verlauf zu 83,7% bzw. 87,9% möglich [22], 12,1 bzw.16,3% der Patienten werden primär mit anderen Therapiemodalitäten behandelt. Dabei haben diese Patienten ganz überwiegend multiple In-transit-Metastasen, weshalb entweder systemische Therapien oder intraläsionale Therapien mit z. B. Interleukin-2 oder eine primäre Bestrahlung zum Einsatz kommen. Im Stadium IV erhalten die Patienten in 67,3% der Fälle primär eine systemische Therapie und werden nur in 18,4% der Fälle primär operiert. Die restlichen Patienten erhalten eine kombinierte Behandlung aus operativer und nicht-operativer Therapie. Dabei ist das Ziel einer operativen Behandlung stets die vollständige Tumorfreiheit [22]. Patienten mit in toto resezierbaren Metastasen sind selten, gehören nicht in den Indikationsbereich von Cobimetinib [46] und werden daher in diesem Dossier nicht weiter berücksichtigt.

Die Strahlentherapie wird im Stadium der Fernmetastasierung in den Leitlinien zur Verbesserung der Lebensqualität, zur Linderung von Schmerzen und zur Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle bei Fernmetastasierung empfohlen [20, 52]. Ein positiver Einfluss auf das Gesamtüberleben ist bislang jedoch nicht gezeigt worden. Folglich kann im Rahmen einer Strahlentherapie von Melanommetastasen ein Beitrag zur Verbesserung der palliativen Situation des Patienten geleistet werden, es kann jedoch nicht von einer Deckung des therapeutischen Bedarfs im fernmetastasierten Stadium gesprochen werden [20].

2) Medikamentöse Therapieoptionen im zu untersuchenden Anwendungsgebiet

Eine Zulassung für die Behandlung des nicht resezierbaren und metastasierten Melanoms besitzen bis dato in Deutschland Vemurafenib, Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib, Dabrafenib, Trametinib, Trametinib und Dabrafenib in Kombination, Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Dacarbazin und Lomustin [46, 53-60] (siehe auch Modul 2, Abschnitt 2.1.2). Zur Monochemotherapie des metastasierten malignen Melanoms führt die deutsche Leitlinie darüber hinaus Temozolomid und Fotemustin auf [20].

Chemotherapien

Die klinische Wirksamkeit der in der Leitlinie unter systemischer Monochemotherapie aufgeführten Substanzen Dacarbazin, Temozolomid und Fotemustin zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms wird als vergleichbar angesehen (Evidenzgrad 1b) [20].

Dacarbazin ist dabei unter den o. g. Monochemotherapeutika die einzige zugelassene Substanz im zu untersuchenden Anwendungsgebiet. Gemäß der deutschen Leitlinie ist Dacarbazin eine etablierte Systemtherapie, die Melanompatienten mit nicht resezierbaren Metastasen angeboten werden kann (Empfehlungsgrad 0, Evidenzgrad 1b) [20]. Die Ansprechraten des Wirkstoffs und der Effekt auf das Überleben der Patienten im Rahmen einer Chemotherapie sind allerdings gering: Objektive Ansprechraten von 5-12% stehen im deutlichen Gegensatz zu Ansprechraten, wie sie mit zielgerichteten Therapieoptionen wie Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib erreichbar sind (68% in der Studie GO28141 [coBRIM]) [43, 44, 46].

Unter einer Monochemotherapie konnte darüber hinaus keine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens gezeigt werden [20, 61].

Der Wirkstoff Lomustin ist ausschließlich im Rahmen einer Polychemotherapie zugelassen [55], wobei sämtliche für das maligne Melanom eingesetzte Polychemotherapien zu höheren Ansprechraten als bei Monochemotherapien führen. Dies schlägt sich jedoch nicht in einer signifikanten Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens nieder [20], weshalb eine Polychemotherapie gemäß den Leitlinien nicht als Standardtherapie der ersten Linie bei Patienten mit Fernmetastasierung empfohlen wird (nicht evidenzbasierte Empfehlung) [20]. Auch aktuelle Marktforschungsdaten zeigten einen nur sehr geringen praktischen Einsatz von Lomustin sowie Polychemotherapien in Deutschland [62], weshalb davon auszugehen ist, dass Lomustin keinen wesentlichen Beitrag zur Deckung des therapeutischen Bedarfs in der Indikation leistet.

Anti-CTLA-4-Antikörper

Ipilimumab ist seit Juli 2011 in Deutschland zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen, die zuvor bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, zugelassen und erhielt im November 2013 zusätzlich die Zulassung ab der ersten Therapielinie [53]. Die Ansprechraten von Ipilimumab liegen bei 11-19% (unabhängig vom Vorliegen einer bestimmten Mutation); überdies erfolgt das Ansprechen oftmals zeitverzögert bzw. nach anfänglichem Krankheitsprogress [50, 63-65]. Dies steht im Gegensatz zum raschen Ansprechen von mehr als zwei Dritteln der therapierten Patienten unter Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib [43, 44, 46].

Das mediane Gesamtüberleben nach Ipilimumab-Therapie liegt bei 13,5 Monaten in der Gruppe der therapienaiven Patienten und bei 10,7 Monaten in der Gruppe der vortherapierten Patienten; die 3-Jahres-Überlebensraten liegen bei den therapienaiven Patienten bei 26% und bei 20% bei den vortherapierten Patienten [49].

Anti-PD-1-Antikörper

Pembrolizumab und Nivolumab sind Anti-PD-1-Antikörper. Beide Antikörper sind im Jahr 2015 zugelassen worden. Pembrolizumab und Nivolumab sind indiziert zur Therapie des fortgeschrittenen (nicht resektablen oder metastasierten) Melanoms [54, 57]. Nivolumab ist außerdem seit Ende September 2015 in Kombination mit Ipilimumab in den USA von der Food and Drug Administration (FDA) zur Therapie des fortgeschrittenen (nicht resezierbarem

oder metastasierten) Melanoms ohne BRAF-Mutation zugelassen worden, eine Zulassung für Europa besteht aktuell nicht [54].

Die Ansprechrate von Pembrolizumab in einer Dosierung von 10 mg/kg alle 3 Wochen betrug 33% in der KEYNOTE-006-Studie und in der zugelassenen Dosierung von 3 mg/kg alle 3 Wochen 26% bzw. 21% in den KEYNOTE-001 und -002-Studien, jeweils in einer gemischten Studienpopulation aus Patienten mit und ohne BRAF-V600-Mutation-positiven Tumoren [66-68]. Die Ansprechrate für Nivolumab betrug in der CheckMate 066-Studie 40% bei Patienten mit BRAF-V600-Mutation-negativen Tumoren, in der CheckMate 037-Studie 23% bei Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positiven und 34% bei Patienten mit BRAF-V600-Mutation-negativen Melanomen und 44% in der CheckMate 067-Studie mit einer gemischten Studienpopulation aus Patienten mit und ohne BRAF-V600-Mutation-positiven Tumoren [65, 69, 70] bei der zugelassenen Dosierung von 3 mg/kg alle 2 Wochen [54].

Dies steht im deutlichen Gegensatz zu Ansprechraten, wie sie mit der zielgerichteten Therapieoption Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib bei Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positiven Melanomen erreicht werden (68%) [43, 44, 46].

Zurzeit liegen keine Ergebnisse von Studien vor, die PD-1-Antikörper bei Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positiven Melanomen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib vergleichen.

BRAF-Inhibitoren

Für Melanompatienten mit Nachweis einer BRAF-Mutation wurde Vemurafenib als erster BRAF-Inhibitor im Februar 2012 zugelassen [60]. Das Protokoll der Zulassungsstudie BRIM-3 wurde nach der Interimanalyse wegen des signifikanten Vorteils im medianen progressionsfreien Überleben (5,3 vs. 1,6 Monate, zensiert nach Cross-over) und Gesamtüberleben (6-Monats-Überlebensraten von 84% vs. 64%) gegenüber Dacarbazin ergänzt, so dass ein Wechsel der Patienten im Dacarbazinarm auf Vemurafenib empfohlen wurde [34]. Mit einer Ansprechrate von 48% ist Vemurafenib einer Therapie mit Dacarbazin mit 5% Ansprechen markant überlegen [34].

Bereits ein Jahr nach Zulassung hatte Vemurafenib als erster zugelassener Wirkstoff der Substanzklasse der BRAF-Inhibitoren einen festen Platz in der S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) erhalten: „Bei BRAF Inhibitor-sensitiver BRAF Mutation soll eine Therapie mit einem BRAF Inhibitor durchgeführt werden“ (Empfehlungsgrad A, Evidenzlevel 1b) [20]. Auch in internationalen Leitlinien, wie beispielsweise der Leitlinie der ESMO und der Guideline des National Comprehensive Cancer Network (NCCN), wird die Anwendung von BRAF-Inhibitoren zur Behandlung des malignen Melanoms seither empfohlen (Kategorie 1-Medikament bei BRAF-mutiertem Melanom) [71, 72]. Weiterhin wird Vemurafenib seit März 2014 in Deutschland als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Bewertung des Zusatznutzens von neuen Wirkstoffen in der Therapie des BRAF-mutierten malignen Melanoms herangezogen [73].

Neben Vemurafenib ist Dabrafenib seit August 2013 in Europa ebenfalls zur Monotherapie von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation zugelassen [58]. In der Zulassungsstudie BREAK-3 wurde eine Ansprechrate von 50% (im Update 59%) und ein medianes progressionsfreies Überleben von 5,1 Monaten erreicht [35, 74]. Seit dem 01. September 2015 ist Dabrafenib auch in Kombination mit dem MEK-Inhibitor Trametinib in Europa zugelassen [58].

MEK-Inhibitoren

Trametinib, ein selektiver MEK1/2-Inhibitor, wurde in Europa im Juni 2014 zur Monotherapie des BRAF-mutierten malignen Melanoms zugelassen, jedoch bis 31. August 2015 in Deutschland nicht vermarktet. Seit dem 01. September 2015 liegt eine Zulassung in Europa für die Kombination von Trametinib mit Dabrafenib in der Behandlung des nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation vor [58, 59]. In einer Phase 3-Studie zeigte sich bei BRAF-mutierten Patienten eine Ansprechrate von 22%, ein medianes progressionsfreies Überleben von 4,8 Monaten und ein signifikant verlängertes medianes Gesamtüberleben im Vergleich zu Dacarbazin oder Paclitaxel [37]. Die Studie zeigte ebenso, dass eine alleinige Inhibition von MEK nach Progress unter BRAF-Inhibition nicht wirksam ist und der Einsatz eines MEK-Inhibitors nach BRAF-Inhibitor-Progress daher nicht indiziert ist [37].

Zusammenfassend ist festzustellen, dass trotz Fortschritten bei Therapieoptionen in den vergangenen Jahren weiterhin ein hoher therapeutischer Bedarf in der Behandlung des nicht resezierbaren, metastasierten Melanoms besteht. Für Chemotherapien, die sehr niedrige Ansprechraten zeigen, liegt kein Nachweis einer Verlängerung des Gesamtüberlebens vor. Für Ipilimumab liegen die Ansprechraten bei nur 11-19% und das mediane Gesamtüberleben liegt bei 13,5 Monaten. Für die Monotherapie mit Anti-PD-1-Antikörper sind die Ansprechraten gegenüber Ipilimumab verbessert, liegen aber nicht höher als bei Vemurafenib. Die zweckmäßige Vergleichstherapie Vemurafenib hat zwar im Anwendungsgebiet „Therapie erwachsener Patienten mit einem BRAF-V600-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“ gegenüber Dacarbazin signifikante Vorteile bei Gesamtüberleben, progressionsfreiem Überleben und Ansprechrate gebracht, die Dauer des Ansprechens wird aber durch Resistenzmechanismen begrenzt. Es besteht ein großer therapeutischer Bedarf, die Wirksamkeit in der Behandlung für diese Patientengruppe zu verbessern.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib

Die Kombination aus BRAF-Inhibitor und MEK-Inhibitor bringt für Patienten mit BRAF-mutiertem malignem Melanom nach der Entwicklung der BRAF-Inhibitoren nochmals einen großen therapeutischen Fortschritt: Sprechen unter Monotherapie etwa die Hälfte der Patienten auf die Therapie an, so sind es unter der Kombinationstherapie etwa zwei Drittel der Patienten. Eine nicht unerhebliche Anzahl von Patienten erreicht unter der Kombinationstherapie eine komplette Remission. Darüber hinaus werden das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben - bedingt durch die Kombination von zwei Inhibitoren im MAPK-Signalweg, die zu einer deutlichen Verzögerung einer

Resistenzbildung im Vergleich zur BRAF-Inhibitor-Monotherapie führen - signifikant im Vergleich zur Monotherapie verlängert [44, 75, 76].

Cobimetinib wurde als Kombinationspartner für Wirkstoffe, die auf andere Schlüsselstrukturen im Wachstum unterschiedlicher Tumorerkrankungen abzielen, entwickelt, um den antitumoralen Effekt synergistisch zu verstärken. So wurde Cobimetinib auch als Kombinationspartner für den BRAF-Inhibitor Vemurafenib entwickelt und trägt daher die Zulassung ausschließlich in Kombination mit Vemurafenib [46]. Durch die Kombination von MEK-Inhibitor und BRAF-Inhibitor wird der MAPK-Signalweg von Therapiebeginn an erheblich stärker und nachhaltiger geblockt als durch eine Monotherapie. Dies spiegelt sich in einer deutlich höheren Ansprechrate, einem signifikant verlängerten Gesamtüberleben sowie signifikant verlängertem progressionsfreien Überleben im Vergleich zu den Monotherapien wider [44]. Ein weiterer wesentlicher Vorteil der Kombinationstherapie von Vemurafenib mit Cobimetinib liegt darin, dass bestimmte Nebenwirkungen, wie das gehäufte Auftreten von Keratoakanthomen und Plattenepithelkarzinomen, die Alopezie sowie Arthralgien im Vergleich zur Therapie mit Vemurafenib und Placebo reduziert werden. So zeigt sich insbesondere bezüglich der Sekundärneoplasien der Haut eine prozentuale Reduktion von 18% unter Vemurafenib und Placebo auf 4% in der Kombination von Vemurafenib mit Cobimetinib [44]. Dass eine Kombinationstherapie die toxischen Nebenwirkungen auf die Haut reduziert, ist eine einzigartige Beobachtung mit folgendem biologischen Hintergrund: Die ansteigende Rate an Sekundärneoplasien unter der Monotherapie liegt in der durch BRAF-Inhibition resultierenden Entwicklung sekundärer Mutationen begründet [77]. Die BRAF-Inhibition induziert keine Tumorneogenese, beschleunigt allerdings die Progression präexistierender, subklinischer, kanzerogener Läsionen. Eben dieses Phänomen wird durch die Kombinationstherapie mit dem MEK-Inhibitor verhindert [78].

Hinsichtlich der Ansprechraten zeigt sich darüber hinaus ein entscheidender Vorteil zugunsten der Kombinationstherapie verglichen mit der Chemotherapie: Durch Testung auf die BRAF-Mutation können jene Patienten bestimmt werden, die mit hoher Wahrscheinlichkeit von einer Kombinationstherapie profitieren werden. Mehr als zwei Drittel dieser Patienten sprechen auf die Therapie teilweise oder vollständig an [44]. Dagegen existieren für Chemotherapien keine therapeutischen Marker. Die Ansprechraten dieser Therapien sind dementsprechend deutlich niedriger. Für die Immuntherapien gibt es anhand bisheriger Daten ebenfalls keine klare Einschätzung hinsichtlich der BRAF-Mutation als prognostischen Marker für die Therapie.

Die Tatsache, dass neben Cobimetinib und Vemurafenib mit Trametinib und Dabrafenib noch eine weitere Kombination aus MEK- und BRAF-Inhibition im Anwendungsgebiet entwickelt und kürzlich zugelassen wurde, bestätigt, dass diese Wirkstoffkombination ein vielversprechender Therapieansatz ist und unterstreicht zusätzlich den therapeutischen Bedarf.

Mit der Kombination von Cobimetinib mit Vemurafenib steht eine hoch wirksame Therapie für Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation zur Verfügung, die im Vergleich zur BRAF-Inhibitor-Monotherapie ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben, ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben und

deutlich höhere Ansprechraten erreicht. Der bisherige Therapiestandard Vemurafenib wird so durch die Kombination von Cobimetinib und Vemurafenib abgelöst.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Cobimetinib ist in Kombination mit Vemurafenib angezeigt zur Behandlung bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation [46].

Für die Berechnung der Zielpopulation werden alle Patienten berücksichtigt, die erstmalig mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Melanom diagnostiziert werden. Eine weitere Aufteilung der Patienten nach Therapielinien und Berücksichtigung von Vortherapien ist daher nicht notwendig. Durch diesen konservativen Ansatz wird sichergestellt, dass alle Patienten, die potentiell für eine Behandlung mit Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib in Frage kommen, in der Berechnung der Zielpopulation berücksichtigt werden. Es kommt damit zu einer geringen Überschätzung der Zielpopulation.

Prävalenz im Anwendungsgebiet „Malignes Melanom“

In Deutschland lag die 5-Jahres-Prävalenz (Anzahl der lebenden Patienten deren Diagnose fünf Jahre oder weniger zurück liegt) für das maligne Melanom Ende 2011 bei 41.341 für Männer und bei 43.464 für Frauen (Summen aus Tabelle 3-4). Es liegen keine Daten für die Jahre 2012 bis 2014 oder eine Prognose für 2015 vor [5].

Tabelle 3-3: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, ICD-10 C43 (Bösartiges Melanom der Haut)

	2009		2010		Prognose für 2014	
	Männer	**Frauen**	**Männer**	**Frauen**	**Männer**	**Frauen**
Neuerkrankungen	9.640	9.660	9.640	9.580	10.100	9.600
rohe Erkrankungsrate[a]	24,0	23,1	24,0	23,0	25,4	23,4
standardisierte Erkrankungsrate[a,b]	18,2	17,9	18,0	17,8	18,0	17,8
mittleres Erkrankungssalter[c]	66	59	66	58		
Sterbefälle	1.454	1.203	1.568	1.143		
rohe Sterberate[a]	3,6	2,9	3,9	2,7		
standardisierte Sterberate[a,b]	2,6	1,7	2,8	1,6		
5-Jahres-Prävalenz	35.900	38.800	38.200	40.700		
absolute 5-Jahres-Überlebensrate (2007-2008)[d]			78 (70-83)	86 (80-90)		
relative 5-Jahres-Überlebensrate (2007-2008)[d]			89 (83-95)	94 (88-98)		

[a] je 100.000 Personen;
[b] altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung;
[c] Median;
[d] in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)
Quelle: [5]

Die altersgruppenspezifischen 5-Jahres-Prävalenzen für die Jahre 2010 und 2011 sind ebenfalls in Tabelle 3-4 dargestellt. Die Einführung des im Jahr 2008 deutschlandweit eingeführten Hautkrebs-Screening-Programmes hat zu einer Zunahme der Erkrankungszahlen geführt. Es ist davon auszugehen, dass die Zahlen nach 2011 zumindest vorübergehend weiter angestiegen sind [79].

Tabelle 3-4: Altersgruppenspezifische 5-Jahres-Prävalenzen für die Jahre 2009 bis 2011

	2009		2010		2011	
Altersgruppen	**Männer**	**Frauen**	**Männer**	**Frauen**	**Männer**	**Frauen**
0-44	5.368	9.942	5.473	10.353	5.648	10.661
45-54	5.025	6.630	5.457	7.355	5.955	8.143
55-64	6.988	6.321	7.260	6.580	7.619	6.981
65-74	11.212	7.901	11.921	8.445	12.513	8.780
75 +	7.685	7.859	8.609	8.278	9.606	8.899
Quelle: [80]						

Die Prävalenzdaten werden für die Berechnung der Zielpopulation nicht verwendet, da Krebsregister in der Regel nur Informationen über die Erkrankung bei Diagnosestellung ohne Angaben über den Krankheitsverlauf der erfassten Patienten enthalten. Somit bleibt bei Prävalenzangaben, die sich auf Registerdaten stützen, z. B. unbekannt, wie viele der erfassten Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung geheilt wurden oder in ein anderes Krankheitsstadium gerückt sind [79]. Stadienspezifische Prävalenzdaten liegen nicht vor.

Inzidenz im Anwendungsgebiet „Malignes Melanom“

Das Robert Koch Institut (RKI) liefert Zahlen zur Inzidenz des malignen Melanoms bis 2011 und verzeichnete im Jahr 2011 für Deutschland 20.348 neuerkrankte Patienten [81, 82]. Nach Geschlecht aufgeteilt, gibt das RKI folgende Inzidenzen für Deutschland an (Tabelle 3-5):

Tabelle 3-5: Neuerkrankungen und Inzidenzraten (altersstandardisiert nach Europastandard; pro 100.000 Einwohner) des malignen Melanoms der Haut in Deutschland (ICD-10 C43)

	Männer		**Frauen**	
Jahr	**Fallzahl**	**Inzidenzrate**	**Fallzahl**	**Inzidenzrate**
2007	7.682	14,9	8.055	15,0
2008	9.425	18,1	9.355	17,5
2009	9.938	18,7	9.942	18,4
2010	9.843	18,4	9.863	18,3
2011	10.247	18,8	10.101	18,6
Quelle: [81, 82]				

Die Anzahl der Neuerkrankungen hat im Beobachtungszeitraum bei Frauen und Männern kontinuierlich zugenommen. Die altersstandardisierten Inzidenzraten sind zwischen 2007 und 2008 stark gestiegen. Zwischen 2008 und 2009 ist bei beiden Geschlechtern ein leichter Anstieg der Inzidenzraten zu verzeichnen, gefolgt von einem leichten Rückgang der altersspezifischen Inzidenzraten zwischen 2009 und 2010. Der Anstieg der Neuerkrankungen ist einerseits auf wachsende Inzidenzraten des malignen Melanoms zurückzuführen, andererseits aber auch auf die anteilsmäßige Zunahme älterer Bevölkerungsgruppen an der Gesamtbevölkerung Deutschlands. Zudem ist aufgrund des im Jahr 2008 eingeführten Hautkrebs-Screenings und der damit verbundenen früheren Erkennung neuer Hautkrebsfälle kurzfristig von einer zusätzlich wachsenden beobachteten Inzidenz auszugehen. Dieser Einfluss des Screenings dürfte nach wenigen Jahren wieder ausklingen [83].

Das mittlere Erkrankungsalter lag 2010 bei Männern bei 66 Jahren und bei Frauen bei 58 Jahren (Tabelle 3-3).

Mortalität im Anwendungsgebiet „Malignes Melanom“

Das Statistische Bundesamt liefert die Referenzdaten und die aktuellen Zahlen (bis zum Jahr 2013) zu den melanombedingten Sterbeziffern in Deutschland. Für das Jahr 2013 sind dies 3.042 Melanomtodesfälle in Deutschland [84].

Die geschlechtsspezifischen Mortalitätsdaten sind in Tabelle 3-6 dargestellt:

Tabelle 3-6: Mortalität des malignen Melanoms der Haut in Deutschland (ICD-10 C43)

Jahr	**Fallzahl Männer**	**Fallzahl Frauen**
2008	1.365	1.135
2009	1.454	1.203
2010	1.568	1.143
2011	1.709	1.212
2012	1.627	1.248
2013	1.787	1.255
Quelle: [84]		

Die absolute Anzahl der Todesfälle hat zwischen 2008 und 2013 bei Männern kontinuierlich zugenommen. Bei Frauen ist die absolute Anzahl der Todesfälle zwischen 2008 und 2013 gestiegen, jedoch ist zwischen 2009 und 2010 ein leichter Rückgang zu verzeichnen.

Geschätzte Patientenzahlen im Anwendungsgebiet von Cobimetinib anhand eines epidemiologischen Modells

Cobimetinib ist zugelassen in Kombination mit Vemurafenib zur Behandlung bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation [46].

Die Anzahl der Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation im Anwendungsgebiet von Cobimetinib lässt sich aus den verfügbaren Daten zur Melanomhäufigkeit nicht unmittelbar ableiten.

Prävalenzdaten sind zur Schätzung der Patientenpopulation im Anwendungsgebiet von Cobimetinib nicht geeignet, da Krebsregister in der Regel nur Informationen über die Erkrankung bei Diagnosestellung ohne Angaben über den Krankheitsverlauf der erfassten Patienten enthalten. Somit bleibt bei Prävalenzangaben, die sich auf Registerdaten stützen, z. B. unbekannt, wie viele der erfassten Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung geheilt wurden oder in ein anderes Krankheitsstadium gerückt sind [79]. Die Unsicherheit, die sich durch eine Missklassifizierung der Patienten ergibt, ist damit bei Verwendung von Prävalenzdaten sehr groß.

Inzidenzdaten sind zur Prognose von Patientenzahlen insbesondere bei Erkrankungen geeignet, die folgende Verläufe aufweisen:

- Krankheiten, die nicht chronisch verlaufen
- Krankheiten, die geheilt werden können

- Krankheiten, die mittelfristig zum Tod führen und sich stadienweise verschlechtern (Patienten versterben nicht innerhalb eines Jahres).

Bei der Verwendung von Inzidenzdaten ist entscheidend, dass die Diagnosestellung nicht lange zurückliegt. Der Vorteil der Verwendung von Inzidenzdaten bei den oben genannten Krankheitsverläufen besteht darin, dass es nur zu wenigen Klassifizierungsfehlern kommt.

Epidemiologische Modelle auf Basis von Mortalitätsdaten eignen sich insbesondere bei Patienten mit einer kurzen Restlebenszeit, so dass aktuelle Mortalitätsdaten die beste Basis für die Schätzung von Patientenzahlen liefern. Hierzu zählen auch Patienten mit malignem Melanom im Stadium IV.

Zur Berechnung der Zielpopulation wurde deshalb ein epidemiologisches Modell auf Basis von Inzidenzdaten bzw. Mortalitätsdaten für zwei Teilpopulationen berechnet [85].

Die Berechnung der Zielpopulation erfolgte in mehreren Schritten:

Um die Anzahl der von einer Behandlung mit Cobimetinib profitierenden Patienten abschätzen sowie Prognosen über die Krankheitshäufigkeit machen zu können, wurde ein epidemiologisches Modell erstellt. Folgende Patientengruppen wurden im Modell separat berechnet:

Teilpopulation 1: Patienten, bei welchen im Verlauf der Erkrankung **Fernmetastasen** (**Stadium IV gemäß Union for International Cancer Control [UICC]-Klassifikation**) festgestellt wurden. Dies schließt zum einen Patienten ein, bei welchen bereits bei Erstdiagnose Fernmetastasen entdeckt wurden, sowie Patienten, welche nach anfänglich kurativer Behandlung ein Rezidiv mit Fernmetastasen entwickelten. Teilpopulation 1 wurde aus Mortalitätsdaten abgeleitet. Hierbei wurde vorausgesetzt, dass die Zahl dieser Patienten annäherungsweise den registrierten malignen Melanomtodesfällen entspricht. Da jedoch auch andere Krankheitsmanifestationen zum Tod führen können (z. B. nicht resezierbare Erkrankungen in unterschiedlichen Krankheitsstadien), führt dieser Berechnungsansatz zu einer Überschätzung der Zielpopulation.

Teilpopulation 2: Patienten mit nicht resezierbarem Melanom. Dies umfasst zwei Patientengruppen: (a) Patienten, die bei Erstdiagnose ein nicht resezierbares Melanom aufweisen; (b) Patienten, die zunächst ein resezierbares Melanom hatten und bei denen im Verlauf ein nicht resezierbares Melanom diagnostiziert wurde. Melanome in den American Joint Committee on Cancer (AJCC)-Stadien IA bis IIIA sind zu 100% resezierbar. Nicht resezierbare Melanome treten frühestens ab dem Stadium IIIB auf [22]. Die folgenden Berechnungen beschränken sich daher auf nicht resezierbare Melanome in den AJCC-Stadien IIIB und IIIC. Die Zielpopulation der nicht resezierbaren Patienten in den Stadien IIIB und IIIC wurde aus Inzidenzdaten abgeleitet. Dieses Vorgehen war zulässig, da für die Behandlung die akut mit einem nicht resezierbarem Melanom diagnostizierten Patienten relevant sind und nicht Patienten, deren Diagnose bereits mehrere Jahre zurückliegt. Grund hierfür ist, dass sich die Erkrankung stadienweise verschlechtert und mittelfristig zum Tod

führt. Da das nicht resezierbare Melanom nicht heilbar ist, ist davon auszugehen, dass betroffene Patienten zumindest teilweise auch in den zur Berechnung der Teilpopulation 1 benutzten Mortalitätsdaten enthalten waren. Diese wurden somit teilweise doppelt verrechnet. Durch diesen Berechnungsansatz ergab sich daher auch für diese Patientengruppe eine leichte Überschätzung der Zielpopulation.

Die berechneten Patientenzahlen der beiden Teilpopulationen wurden im letzten Schritt zusammengefasst und mit der BRAF-Mutationsrate multipliziert, da Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib nur für Patienten mit BRAF-V600-positivem Melanom zugelassen ist [85].

Berechnung der am metastasierten malignen Melanom erkrankten Patienten (Teil-population 1)

Zunächst wurde aus den Daten des Statistischen Bundesamtes zur Bevölkerung und zu den melanombedingten Krebstodesfällen in Deutschland pro Jahr, Geschlecht und Altersgruppe die Mortalitätsraten für die Jahre 2004-2013 berechnet und mittels linearer Regression gefittet [84, 85].

Die geschlechts- und altersgruppenspezifischen Mortalitätsraten wurden anschließend für die Jahre 2014-2021 linear extrapoliert (siehe Technisches Dokument der Roche Pharma AG zur Begründung der Wahl des Extrapolationsmodells [85]). Um die absoluten Sterbefälle zu berechnen, wurden die linear extrapolierten Mortalitätsraten mit den jährlichen geschlechts- und altersgruppenspezifischen Bevölkerungszahlen multipliziert.

Für die Bevölkerungszahlen bis 2013 wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamtes verwendet. Bis 2010 basieren die Daten auf dem Zensus BRD 1987 und DDR 1990; ab 2011 basieren die Daten auf dem Zensus 2011. Für die Prognosen ab 2014 wurde die 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung (Variante G1-L1-W1) verwendet [86-88]. Dies ergibt für das Jahr 2016 eine geschätzte Anzahl von 3.328 Todes- bzw. Krankheitsfällen des metastasierten malignen Melanoms.

Nach Diagnose einer metastasierten Erkrankung weisen ca. 13,8% der Patienten eine Überlebenszeit von ≥5 Jahren auf [22]. Es kann angenommen werden, dass solche langzeitüberlebenden Patienten mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit an anderen Ursachen als dem Melanom versterben. Dementsprechend wurde annäherungsweise angenommen, dass nur 86,2% der Patienten mit metastasiertem malignem Melanom durch die registrierten Melanomsterbefälle erfasst wurden. Die Schätzung der Patienten im Anwendungsgebiet von Cobimetinib wurde deshalb auf 100% hochgerechnet. Dies ergibt für das Jahr 2016 eine Anzahl von 3.861 Patienten.

Berechnung der Patienten mit nicht resezierbarem malignem Melanom (Teilpopulation 2)

Die vom RKI publizierten bundesweiten geschlechts- und altersgruppenspezifischen Inzidenzraten des malignen Melanoms der Jahre 2003-2011 wurden mittels linearer Regression gefittet und für die Jahre 2012-2021 linear mit dem Prädiktor ‚Jahr' extrapoliert

(siehe Technisches Dokument der Roche Pharma AG zur Begründung der Wahl des Extrapolationsmodells [85]).

Die absoluten Neuerkrankungszahlen ergaben sich durch die Multiplikation der Inzidenzraten mit den jährlichen geschlechts- und altersgruppenspezifischen Bevölkerungszahlen und belaufen sich auf insgesamt 23.899 Neuerkrankungen für das Jahr 2016. Angaben des Zentralregisters Malignes Melanom zeigten, dass ca. 6,32% und 2,20% aller inzidenten Fälle des malignen Melanoms im Stadium IIIB und Stadium IIIC diagnostiziert wurden [89]. In dieser Auswertung wurden 14.267 Patienten berücksichtigt. Zur Resezierbarkeit lag eine aktuelle Auswertung des klinischen Hautkrebsregisters Tübingen vor. In den AJCC-Stadien I, II und IIIA waren alle Patienten resezierbar; im Stadium IIIB waren 12,1% der Patienten nicht resezierbar und im Stadium IIIC wurden 16,3% der Patienten nicht operativ behandelt ([22], Tabelle 3-7). Demgemäß würden ca. 0,76% bzw. 0,36% aller Melanomneuerkrankungen nicht resezierbare Fälle im Stadium IIIB bzw. im Stadium IIIC darstellen. Dies würde für das Jahr 2016 ca. 270 Fällen entsprechen.

Tabelle 3-7: Stadienverteilung und Resezierbarkeit nach AJCC Stadien

Krankheitsstadium	Verteilung der AJCC Stadien[a]	resezierbar (nach AJCC Stadium)[b]	nicht resezierbar (nach AJCC Stadium)[b]
Stadium I			
Stadium IA	38,2%	100,0%	0,0%
Stadium IB	23,8%	100,0%	0,0%
Stadium II			
Stadium IIA	10,4%	100,0%	0,0%
Stadium IIB	7,5%	100,0%	0,0%
Stadium IIC	4,0%	100,0%	0,0%
Stadium III			
Stadium IIIA	3,5%	100,0%	0,0%
Stadium IIIB	6,7%	87,9%	12,1%
Stadium IIIC	2,3%	83,7%	16,3%

[a] Zentralregister Malignes Melanom 2015 [89];
[b] Klinisches Hautkrebsregister Tübingen 2015 [22]
AJCC: American Joint Committee on Cancer

Zusätzlich zu den Neuerkrankungen entwickeln laut Zentralregister Malignes Melanom 10,8% der Patienten im Verlauf ein Melanom im Stadium IIIB oder IIIC (7,0% Stadium IIIB und 3,8% im Stadium IIIC). Diese Patienten hatten bei Erstdiagnose Melanome in den Stadien I und II [89]. Im Stadium IIIB waren 12,1% der Patienten nicht resezierbar und im Stadium IIIC wurden 16,3% der Patienten nicht operativ behandelt [22]. Demgemäß würden 0,71% der Patienten im Verlauf ein nicht resezierbares Melanom in Stadium IIIB und 0,52%

der Patienten ein nicht resezierbares Melanom in Stadium IIIC entwickeln. Dies würde für das Jahr 2016 zusätzlich 296 Patienten entsprechen.

Insgesamt wird es 2016 ca. 565 nicht resezierbare Melanompatienten geben (270 bei Erstdiagnose nicht resezierbare Patienten in Stadium IIIB und IIIC + 296 nicht resezierbare Patienten durch Fortschreiten der Erkrankung).

Gesamtzahl der Patienten im Anwendungsgebiet von Cobimetinib

Die Gesamtzahl der Patienten mit metastasiertem oder nicht resezierbarem Melanom für das Jahr 2016 wird aus der Summe der beiden Teilpopulationen auf 4.426 Patienten geschätzt.

Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib ist zugelassen zur Behandlung bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation. Die Gesamtzahl der Patienten in der Zielpopulation ergibt sich daher durch Multiplikation der Anzahl der Patienten in beiden Teilpopulationen mit dem Anteil der BRAF-V600-positiven Patienten.

Anteil der BRAF-V600-Mutation-positiven Patienten

Nach einer aktuellen Auswertung des Zentralregisters Malignes Melanom zeigten 43,9% der getesteten Patienten mit Melanom eine BRAF-V600-Mutation [27]. Zusätzlich zu den Daten des Zentralregisters Malignes Melanom wurde eine strukturierte Literaturrecherche zur Prävalenz und Inzidenz von BRAF-Mutationen durchgeführt, um alle für diese Fragestellung potentiell relevanten Quellen zu identifizieren. Die strukturierte Literaturrecherche wurde in der Datenbank PubMed durchgeführt. Eine exakte Beschreibung der Literaturrecherche inklusive Suchstrategie und Flussdiagramm befindet sich im Technischen Dokument [85].

Eine weitere im Rahmen der Recherche gefundene Publikation von Heinzerling et al. 2013 berichtet eine BRAF-Mutationsrate von 43% bei 187 konsekutiven Patienten der Universität Erlangen mit Melanom im Stadium IV [90]. Der Wert 43,9% des Zentralregisters Malignes Melanom wird damit durch eine weitere Publikation, die für den deutschen Versorgungskontext besonders relevant ist, bestätigt.

Weisen 43,9% der Patienten eine BRAF-V600-Mutation auf, so werden 2016 1.944 Patienten ein BRAF-positives, metastasiertes oder nicht resezierbares Melanom haben und für die Behandlung mit Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib in Frage kommen (Tabelle 3-9; die Berechnung erfolgte im epidemiologischen Modell mit exakten Zahlen, die Angaben im Dossier wurden auf die nächstgrößere ganze Zahl gerundet).

Variation der Modellparameter – Berücksichtigung der Unsicherheit

Für einige Parameter, die Eingang in das Modell erhalten, finden sich in der Literatur bzw. in Registern oder sonstigen Auswertungen unterschiedliche Werte. Es existiert daher eine Unsicherheit hinsichtlich des Modellergebnisses. Diese wurden durch Modellszenarien quantifiziert (d. h. durch die Angabe einer Spannbreite für die Größe der Zielpopulation).

Für die Modellszenarien wurden folgende Parameter in der beschriebenen Weise variiert:

(1) Für die 5-Jahres-Überlebensrate (bzw. der Anteil der Langzeitüberlebenden mit anderen Sterbeursachen als dem Melanom). Aufgrund der Unsicherheit bzgl. der Genauigkeit dieses Parameterwertes wurde die Rate von 13,8% um +/-3% variiert und zusätzlich mit Werten von 16,8% und 10,8% gerechnet.

(2) Anteil der im Stadium IIIB neuerkrankten Patienten. Zusätzlich zu den Angaben des Zentralregisters Malignes Melanom waren Daten des klinischen Hautkrebsregisters Tübingen verfügbar. Um die Unsicherheit bezüglich der Genauigkeit des geschätzten Anteils der in den Stadien IIIB neuerkrankten Patienten abzubilden, wurden die Daten variiert. Als Untergrenze wurden die Daten des Hautkrebsregisters Tübingen verwendet. Laut Tumorregister Tübingen werden 3,88% der Patienten im Stadium IIIB erstdiagnostiziert [22]. Dieser Wert weicht um 2,44% vom plausibelsten Wert (6,32%) ab. Die Obergrenze (8,76%) wurde symmetrisch mit der gleichen Differenz gewählt.

(3) Anteil der im Stadium IIIC neuerkrankten Patienten. Laut Tumorregister Tübingen werden 1,48% der Patienten im Stadium IIIC erstdiagnostiziert [22]. Dieser Wert weicht um 0,72% vom plausibelsten Wert (2,20%) ab. Die Obergrenze (2,92%) wurde symmetrisch mit der gleichen Differenz gewählt.

(4) und (5) Anteil der nicht resezierbaren Fälle im Stadium IIIB und IIIC. Aufgrund der Unsicherheit bzgl. der Genauigkeit des geschätzten Anteils der im Stadium IIIB und IIIC nicht resezierbaren Erkrankungen wurde die Rate von 12,1% und von 16,3% um +/-1% variiert und zusätzlich mit Werten von 11,1% und 13,1% für das Stadium IIIB sowie 15,3% und 17,3% für das Stadium IIIC gerechnet. Die variierten Werte wurden sowohl auf die neuerkrankten Patienten als auch auf die Patienten, die im Verlauf ein Melanom in Stadium IIIB oder IIIC entwickeln, angewendet.

(6) BRAF-Mutationsrate. Wie oben beschrieben wurden im Rahmen einer strukturierten Literaturrecherche weitere Quellen identifiziert, die für die Verwendung im Modell besonders geeignet waren: Lee et al. 2011 und Menzies et al. 2012.

a) Lee et al. 2011: Bei dieser Publikation handelt es sich um eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2011, die als höherrangig als viele der Einzelpublikation eingestuft wurde. Die BRAF-Mutationsrate beträgt laut Lee et al. 41%. Der in der Meta-Analyse von Lee et al 2011 angegebene Wert weicht von Garbe et al. 2015 leicht nach unten ab [91]. Der Wert wird daher als Untergrenze zur Berechnung der BRAF-Mutationsrate verwendet.

b) Menzies et al. 2012: In dieser Publikation von Menzies et al. 2012 wurde die BRAF-Mutationsrate an nicht resezierbaren Patienten im Stadium IIIC und Patienten mit metastasiertem Melanom im Stadium IV untersucht. Dies entspricht der Population der Zulassungsstudie von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib. Die BRAF-Mutationsrate beträgt in dieser Publikation 46% [32].

Dieser Wert wird als Obergrenze zur Berechnung der BRAF-Mutationsrate herangezogen.

Zur Berechnung der geschätzten Unter-/Obergrenze der Cobimetinib-Zielpopulation wurden die Parameterwerte wie oben beschrieben variiert. In Tabelle 3-8 sind die Werte zusammenfassend dargestellt:

Tabelle 3-8: Unsicherheitspanne einiger Parameter des epidemiologischen Modells

Schätzung	5-Jahres-Überleben (%)[a]	IIIB[b] (%)	IIIC[b] (%)	nicht resezierbar[c] IIIB (%)	nicht resezierbar[c] IIIC (%)	BRAF-Mutationsrate	Zielpopulation 2016
Obergrenze	16,8	8,77	2,92	13,1	17,3	46% [32]	2.169
Plausibelster Wert	13,8 [22]	6,32 [89]	2,20 [89]	12,1 [22]	16,3 [22]	43,9% [27]	1.944
Untergrenze	10,8	3,88 [22]	1,48 [22]	11,1	15,3	41% [91]	1.707

[a] 5-Jahres-Überlebensrate (bzw. Anteil der Patientinnen mit nicht melanombedingtem Versterben).
[b] Anteil der im Stadium IIIB und IIIC neuerkrankten Patienten.
[c] Anteil der nicht resezierbaren Fälle im Stadium IIIB und IIIC.

Damit ergibt sich für die Zielpopulation von Cobimetinib für das Jahr 2016 eine Ober-/Untergrenze von 2.169 bzw. 1.707 Patienten in Deutschland. Trotz der beschriebenen Unsicherheiten spiegeln die plausibelsten Werte die bestmögliche Evidenz wider. Daher werden diese Werte für die Berechnung der Versorgungskosten weiterverwendet.

Eine detailliertere Beschreibung des epidemiologischen Modells ist im Modul 5 dieses Nutzendossiers enthalten [85].

Tabelle 3-9: Geschätzte Entwicklung der Patientenzahlen in den Jahren 2008-2021

	Jahr	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Teilpopulation 1	**Absolute Melanom-sterbefälle**	2.500	2.657	2.711	2.921	2.875	3.042	3.113
	Stadium IV (inkl. Rezidivfälle) (Berücksichtigung Patienten mit nicht melanombedingtem Versterben)[a, d]	2.900	3.082	3.145	3.389	3.335	3.529	3.611
	Melanominzidenz	18.774	19.880	19.703	19.961	20.576	21.374	22.214
Teilpopulation 2	**Neuerkrankungen Stadium IIIB, nicht resezierbar[b]**	144	152	151	153	157	164	170
	Neuerkrankungen Stadium IIIC, nicht resezierbar[b]	67	71	71	72	74	77	80
	Nicht resezierbare Fälle IIIB und IIIC im Verlauf[c, d]	233	247	244	248	255	265	276
	Geschätzte Anzahl aller Patienten[d]	3.344	3.552	3.611	3.860	3.822	4.034	4.136
	Geschätzte Anzahl BRAF-positiver Patienten (43,9%)	1.469 (1.289-1.641)	1.560 (1.369-1.743)	1.586 (1.393-1.771)	1.696 (1.491-1.890)	1.679 (1.475-1.873)	1.772 (1.557-1.976)	1.816 (1.596-2.027)

	Jahr	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Teilpopulation 1	**Absolute Melanom-sterbefälle**	3.221	3.328	3.431	3.537	3.656	3.773	3.890
	Stadium IV (inkl. Rezidivfälle) (Berücksichtigung Patienten mit nicht melanombedingtem Versterben)[a, d]	3.737	3.861	3.981	4.103	4.241	4.377	4.513
	Melanominzidenz	23.061	23.899	24.736	25.572	26.410	27.253	28.098
Teilpopulation 2	**Neuerkrankungen Stadium IIIB, nicht resezierbar[b]**	176	183	189	196	202	208	215
	Neuerkrankungen Stadium IIIC, nicht resezierbar[b, d]	83	86	89	92	95	98	101
	Nicht resezierbare Fälle IIIB und IIIC im Verlauf[c, d]	286	296	307	317	328	338	349
	Geschätzte Anzahl aller Patienten[d]	4.282	4.426	4.565	4.708	4.865	5.021	5.177
	Geschätzte Anzahl BRAF-positiver Patienten (43,9%)	1.881 (1.652-2.098)	1.944 (1.707-2.169)	2.006 (1.761-2.238)	2.068 (1.816-2.308)	2.136 (1.877-2.385)	2.205 (1.936-2.461)	2.273 (1.997-2.538)

[a] Nach Diagnose einer metastasierten Erkrankung weisen ca. 13,8% der Patienten eine Überlebenszeit von ≥5 Jahren auf [22]. Es wird angenommen, dass solche langzeitüberlebenden Patienten mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit an anderen Ursachen als dem Melanom versterben. Die Zahlen im Stadium IV inkl. der Rezidivfälle entsprechen also: Zahl der absoluten Melanomsterbefälle /((100%-13,8%)/100).

[b] 6,32% bzw. 2,2% der inzidenten Patienten werden in Stadium IIIB bzw. IIIC diagnostiziert. Hiervon sind wiederum 12,1% der Patienten in Stadium IIIB bzw. 16,3% der Patienten in Stadium IIIC nicht resezierbar. Die Zahl entspricht also der Melanominzidenz multipliziert mit 6,32%*12,1% bzw. 2,2%*16,3%

[c] 84,8% aller Melanompatienten werden in Stadium I und II diagnostiziert. In diesen Stadien sind alle Patienten resezierbar. Dennoch entwickeln 6,98% der Patienten, die in Stadium I oder II erstdiagnostiziert wurden, ein Melanom in Stadium IIIB und 3,79% dieser Patienten ein Melanom im Stadium IIIC. Hiervon sind wiederrum 12,1% (IIIB) und 16,3% (IIIC) nicht resezierbar. Die Zahl entspricht also der Summe der Patienten, die im Verlauf ein nicht resezierbares Melanom in den Stadien IIIB oder IIIC entwickelt haben: Melanominzidenz*84,8%* 6,98%*12,1%+ Melanominzidenz*84,8%*3,79%*16,3%

[d] Die Werte dieser Tabelle sind auf ganze Zahlen gerundet. Berechnet wurden alle Werte mit den exakten Zahlen.

Dargestellt ist das plausibelste Szenario; in Klammern sind Unter- und Obergrenze der Zielpopulation auf der Basis weiterer Modell-Szenarien angegeben (siehe technische Dokumentation zum epidemiologischen Modell) [85].

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Geschätzte Entwicklung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet „nicht resezierbares oder metastasiertes Melanom“ (Ergebnisse des epidemiologischen Modells)

Das epidemiologische Modell zeigt folgende Entwicklung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet „nicht resezierbares oder metastasiertes Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation“ in Deutschland über die nächsten fünf Jahre (Tabelle 3-10):

Tabelle 3-10: Geschätzte Entwicklung der Cobimetinib-Zielpopulation in den Jahren 2016-2021

2016	2017	2018	2019	2020	2021
1.944 (1.707-2.169)	2.006 (1.761-2.238)	2.068 (1.816-2.308)	2.136 (1.877-2.385)	2.205 (1.936-2.461)	2.273 (1.997-2.538)
Dargestellt ist das plausibelste Szenario, in Klammern sind Unter- und Obergrenze der Zielpopulation auf der Basis weiterer Modell-Szenarien angegeben (siehe technische Dokumentation zum epidemiologischen Modell) [85]					

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/ Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation im Jahr 2016

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Cobimetinib	1.944 (1.707-2.169)	1.730 (1.519-1.930) 1.644[a] (1.443-1.834)[a]
[a] Unter Berücksichtigung der BRAF-V600-Testrate		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Anteil der gesetzlich krankenversicherten Patienten

Laut Bundesministerium für Gesundheit waren in Deutschland 2013/2014 im Durchschnitt 69,861 Mio. Bürger gesetzlich krankenversichert (Mitglieder und mitversicherte Angehörige). Dies entspricht einem Anteil von rund 89% GKV-Versicherten in der Bevölkerung [92]. Die Gültigkeit dieses Schätzers für den Anteil der gesetzlich krankenversicherten Patienten in Deutschland wird auch für die Jahre nach 2013 angenommen.

In Tabelle 3-10 sind für das Jahr 2016 1.944 Patienten für das vorliegende Anwendungsgebiet angegeben. Unter Berücksichtigung des oben ermittelten Anteils von 89% GKV-Patienten in Deutschland sind also 1.730 (1.519-1.930) dieser Patienten im Jahr 2016 gesetzlich krankenversichert. Die Roche Pharma AG geht somit im plausibelsten Szenario von 1.730 Patienten mit einer gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) im Anwendungsgebiet „Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation“ im Jahr 2016 aus. In Klammern werden die Unter- und Obergrenze der Zielpopulation auf der Basis weiterer Modell-Szenarien angegeben [85].

Anteil der auf die BRAF-V600-Mutation getesteten Patienten

Entsprechend der konsensusbasierten, interdisziplinären Leitlinie soll eine Testung nach BRAF-Status, welche Voraussetzung für die Behandlung mit Vemurafenib ist, in der Regel erst ab Stadium IIIB vorgenommen werden [20].

Die Roche Pharma AG geht davon aus, dass die Testrate der BRAF-V600-Mutation im Jahr 2016 durchschnittlich bei 95% liegen wird. Diese Annahme wird durch eine Patientendokumentation von GFK Research Matters („Zelboraf Tracking“) gestützt, welche in regelmäßigen Abständen in den Jahren 2012-2014 durchgeführt wurde [62]. Nach dieser Marktforschungsstudie betrug die Testrate auf die BRAF-V600-Mutation im dritten und vierten Quartal 2014 jeweils 95%. Die Daten beziehen sich dabei auf Patienten mit nicht resezierbarem Melanom Stadium IIIC und IV, die außerhalb von klinischen Studien behandelt werden [62].

Die Roche Pharma AG geht davon aus, dass die Testrate auf die BRAF-V600-Mutation nicht über 95% steigen wird, da ein Teil der Patienten aufgrund eines schlechten Allgemeinzustands oder auf eigenen Wunsch keine systemische antineoplastische Therapie erhält (die Feststellung des BRAF-V600-Mutationsstatus hätte für diese Patienten keine therapeutische Relevanz).

Hieraus folgt, dass im Jahr 2016 1.644 gesetzlich krankenversicherte Patienten mit metastasiertem oder nicht resezierbarem Melanom auf eine BRAF-V600-Mutation getestet werden.

Zusammenfassung: Anteil an erwachsenen GKV-Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation, (Zielpopulation)

Auf dieser Grundlage rechnet die Roche Pharma AG für das Jahr 2016 mit 1.644 (=Zielpopulation) GKV-Patienten, für die eine Behandlung mit Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib gemäß Zulassung infrage kommt.

Tabelle 3-12: Anzahl der GKV-Patienten die für eine Therapie mit Cobimetinib in Frage kommen, Prognose für 2016

		Anzahl Patienten
A	Inzidenz metastasiertes und nicht resezierbares Melanom im Stadium IIIB, IIIC und IV inklusive Patienten mit nicht melanombedingtem Versterben	1.944 (1.707-2.169)
B	Davon GKV-Patienten: 89% (Anteil an Versicherten)	1.730 (1.519-1.930)
C	Davon auf die BRAF-V600-Mutation getesteten Patienten: 95%	1.644 (1.443-1.834)
	Zielpopulation: Erwachsene[a] GKV-Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	**1.644 (1.443-1.834)**

[a] Folgende Modellvereinfachung wurde vorgenommen: Obwohl Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib nur zur Behandlung erwachsener Patienten zugelassen ist, wurden in das Modell sämtliche Altersgruppen eingeschlossen. Da Melanome bei unter 18-Jährigen sehr selten auftreten, kann sich diese Vereinfachung nur unwesentlich auf die Anzahl der geschätzten Patienten auswirken und führt in der Tendenz zu einer leichten Überschätzung der Patientenzahl.

Quelle: Tabelle 3-9, Tabelle 3-11

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	**Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**	**Ausmaß des Zusatznutzens**	**Anzahl der Patienten in der GKV**
Cobimetinib	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	beträchtlich	1.644 (1.443-1.834)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Auf Basis der Inzidenzraten sowie der Mortalitätsdaten der Erkrankung des malignen Melanoms wurde eine Anzahl von 1.644 erwachsenen GKV-Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (Zielpopulation) ermittelt, bei welchen eine Behandlung mit Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib möglich ist.

Die Daten – insbesondere aus den Teilpopulationsanalysen – der klinischen Studie GO28141 (coBRIM) zeigen mit hoher Ergebnissicherheit, dass für diese Zielpopulation keine Unterschiede bezüglich des Ausmaßes des Zusatznutzens zu erwarten sind (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.2).

Daher ist davon auszugehen, dass alle 1.644 GKV-Patienten bei einer Therapie mit Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib im beträchtlichen Maße (beträchtlicher Zusatznutzen) profitieren.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern

erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zu Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2

Zur Darstellung der für die Erkrankung relevanten Aspekte wurden Leitlinien (vgl. Leitlinienrecherche aus Abschnitt 3.1.2 [93] hier insbesondere die nationale S3-Leitlinie „Malignes Melanom: Diagnostik, Therapie und Nachsorge“ [20], Fachliteratur (hier insbesondere „Medikamentöse Tumortherapie in der Dermatoonkologie“ [94] und Übersichtsarbeiten zu Diagnostik, Verlauf und Therapie des malignen Melanoms im Allgemeinen und des BRAF-Mutation-positiven Melanoms im Speziellen sowie Originalpublikationen aus orientierenden Recherchen in der Datenbank PubMed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/) zu einzelnen Fragestellungen und Wirkstoffen herangezogen.

Der Zulassungsstatus der Wirkstoffe wurde über die AMIS-Datenbank des DIMDI und über die Rote Liste ermittelt. Zur Darstellung der grundlegenden Wirkmechanismen und zu wirkstoffspezifischen Angaben der medikamentösen Therapieoptionen wurde auf die jeweilige Fachinformation bzw. auf publizierte Studien zurückgegriffen.

Zu Abschnitt 3.2.3

Zur Identifizierung der epidemiologischen Daten im Anwendungsgebiet von Cobimetinib wurden die Internetseiten der relevanten Institutionen (Deutsche Krebsgesellschaft [DKG], RKI, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [IQWiG], G-BA, Kassenärztliche Bundesvereinigung [KBV] und Statistisches Bundesamt) herangezogen. Außerdem wurden die unter Abschnitt 3.1.2 verwendeten Leitlinien [93] durchsucht. Soweit diese Quellen keine verwertbaren Angaben lieferten, wurde mittels Handsuche auf die Berichte der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland zurückgegriffen.

Zur Prävalenz wurden die Daten des RKI verwendet, da dies die hierzu valideste und in der Berichterstattung differenzierteste Quelle für Deutschland zu diesem Thema darstellt. Zur Melanom-Inzidenz wurden ebenfalls die RKI-Daten verwendet. Diese sind im Zeitraum von 1999-2013 verfügbar. Angaben der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) zur Melanom-Inzidenz sind erst ab 2003 verfügbar.

Angaben zum Anteil der Patienten, die eine Überlebenszeit von mehr als fünf Jahren aufweisen, wurden dem klinischen Hautkrebsregister Tübingen entnommen. Diese Auswertung liefert die aktuellsten spezifischen Daten für die 5-Jahres-Überlebens-wahrscheinlichkeit von Patienten im Stadium IV auf Basis von 495 Melanompatienten mit Fernmetastasierung [22]. Die Auswertungen des Tumorregisters München wurden an dieser

Stelle nicht berücksichtigt, da das Tumorregister München (TRM) in die Auswertung metastasierte Patienten einschließt. Dies umfasst auch Patienten in Stadium III mit Metastasen. Die Auswertung der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT) liefert nach Geschlecht getrennte Angaben zur 5-Jahres-Überlebensrate, jedoch keine Gesamtauswertung.

Der Anteil der Patienten mit neu diagnostiziertem Melanom nach Stadien wurde einer Auswertung des Zentralregisters Malignes Melanom entnommen. Dies ist die aktuellste Auswertung und umfasst 14.267 Patienten [89]. Die Auswertung des TRM beruht auf den Diagnosejahrgängen 1998 bis 2012. Die Daten der ADT stellen eine robuste Datengrundlage dar, allerdings sind diese weniger spezifisch. Es wird keine Unterscheidung der Teilpopulationen der AJCC-Stadien geliefert und auch keine weiteren Informationen zum Krankheitsverlauf.

Die Anzahl der Patienten, die im Verlauf ein Melanom in den Stadien IIIB oder IIIC entwickeln, wurde ebenfalls dem Zentralregister Malignes Melanom entnommen. Hier waren keine alternativen Quellen verfügbar.

Die Tumorresezierbarkeit in unterschiedlichen Krankheitsstadien wurde dem klinischen Hautkrebsregister Tübingen entnommen. In anderen deutschen Krebsregistern waren keine entsprechenden Informationen verfügbar.

Daten zur Mortalität des malignen Melanoms wurden beim Statistischen Bundesamt Deutschland ermittelt [84].

Für die Bevölkerungszahlen bis 2013 wurde der fortgeschriebene Bevölkerungsstand des Statistischen Bundesamtes verwendet. Bis 2010 basieren die Daten auf dem Zensus BRD 1987 und DDR 1990; ab 2011 basieren die Daten auf dem Zensus 2011. Für die Prognosen ab 2014 wurde die 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung des statistischen Bundesamtes (Variante G1-L1-W1) verwendet [88].

Die aktuellsten und umfassendsten Daten zur BRAF-Mutationshäufigkeit in Deutschland liefert das Zentralregister Malignes Melanom. Diese Daten sind am besten auf den deutschen Versorgungskontext anwendbar und werden zur Berechnung des plausibelsten Wertes herangezogen. Im Rahmen einer strukturierten Literaturrecherche wurden weitere Quellen identifiziert, die zur Berechnung des Anteils der Patienten mit BRAF positiven Melanomen geeignet sind. Die genaue Beschreibung der Literaturrecherche inklusive Suchstrategie und Flussdiagramm sind im Technischen Dokument angegeben [85].

Zu Abschnitt 3.2.4

Auf Basis eines epidemiologischen Modells wurde die Anzahl erwachsener, in der GKV versicherter Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation ermittelt, die für eine Behandlung mit Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib in Frage kommen. Der Anteil GKV-versicherter Patienten wurde den Statistiken des Bundesministerium für Gesundheit (BMG) entnommen [92].

Die Ermittlung der Testrate auf die BRAF-V600-Mutation stützt sich auf die Ergebnisse der international durchgeführten Patientendokumentation „Zelboraf Tracking“ [62]. Diese Marktforschungsstudie wurde im Zeitraum 2012-2014 in regelmäßigen Abständen, mehrmals jährlich durchgeführt. Im Jahr 2014 fand eine Erhebungswelle pro Quartal statt. In Deutschland wurden im Jahr 2014 pro Erhebungswelle 50 oder 51 Dermatologen und Onkologen aus der Klinik und dem niedergelassenen Bereich befragt. Jeder teilnehmende Arzt dokumentierte innerhalb des jeweiligen Erhebungszeitraums bis zu zehn Patienten mit nicht resezierbarem Melanom im Stadium IIIC oder Stadium IV. Die Patienten wurden unabhängig vom Mutationsstatus retrospektiv dokumentiert. Insgesamt haben die teilnehmenden Ärzte im dritten Quartal 2014 333 Patientenfälle und im vierten Quartal 2014 409 Patientenfälle mit nicht resezierbarem Melanom im Stadium IIIC oder Stadium IV dokumentiert. Ziel dieser Marktforschungsstudie war es, das aktuelle Therapieverhalten in der Indikation nicht resezierbares oder metastasiertes Melanom darzustellen. Zur Ermittlung der Testrate auf die BRAF-V600-Mutation wurden die Daten der letzten beiden zur Verfügung stehenden Quartale (Quartal drei und vier) berücksichtigt, die retrospektiv die höchste Testrate aufweisen.

Zu Abschnitt 3.2.5

Die Informationen zur Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen basieren auf den Ausführungen in Modul 4A dieses Dossiers. Dort wird anhand der Daten der klinischen Studie GO28141 (coBRIM) der beträchtliche Zusatznutzen von Cobimetinib im Anwendungsgebiet „Kombination mit Vemurafenib zur Behandlung bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation“ nachgewiesen. Die Anzahl der Patienten in der GKV wurden aus Abschnitt 3.2.4 übernommen.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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] Fisher DE, Kwong LN, Chin L. Melanoma - Molecular Biology of Cutaneous Melanoma. In: DeVita V, Lawrence T, Rosenberg S. Cancer: Principles and Practice of Oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. S. 1889-97.
[2] Garbe C. Malignes Melanom. In: Szeimies R-M, Hauschild A, Garbe C, Kaufmann R, Landthaler M. Tumoren der Haut: Grundlagen, Diagnostik und Therapie in der dermatologischen Onkologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010. S. 79-86.
[3] American Cancer Society. Melanoma Skin Cancer. 2015.
[4] Markovic SN, Erickson LA, Rao RD, Weenig RH, Pockaj BA, Bardia A, et al. Malignant Melanoma in the 21st Century, Part 1: Epidemiology, Risk Factors, Screening, Prevention, and Diagnosis. *Mayo Clinic Proceedings*. 2007;82(3):364-80.
[5] Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2009/2010. 2013.

[6] Whiteman DC, Whiteman CA, Green AC. Childhood sun exposure as a risk factor for melanoma: a systematic review of epidemiologic studies. *Cancer Causes and Control*. 2001;12(1):69-82.
[7] Wu S, Han J, Laden F, Qureshi AA. Long-term Ultraviolet Flux, Other Potential Risk Factors, and Skin Cancer Risk: A Cohort Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*. 2014;23(6):1080-9.
[8] Boniol M, Autier P, Boyle P, Gandini S. Cutaneous melanoma attributable to sunbed use: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e4757.
[9] Wehner MR, Chren MM, Nameth D, Choudhry A, Gaskins M, Nead KT, et al. International Prevalence of Indoor Tanning: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatology*. 2014;150(4):390-400.
[10] Levine JA, Sorace M, Spencer J, Siegel DM. The indoor UV tanning industry: A review of skin cancer risk, health benefit claims, and regulation. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005;53(6):1038-44.
[11] Nelson AA, Tsao H. Melanoma and genetics. *Clinics in Dermatology*. 2009;27(1):46-52.
[12] Choi JN, Hanlon A, Leffell D. Melanoma and Nevi: Detection and Diagnosis. *Current Problems in Cancer*. 2011;35(4):138-61.
[13] Mitra D, Luo X, Morgan A, Wang J, Hoang MP, Lo J, et al. An ultraviolet-radiation-independent pathway to melanoma carcinogenesis in the red hair/fair skin background. *Nature*. 2012;491(7424):449-53.
[14] Brewer JD, Christenson LJ, Weaver AL, Dapprich DC, Weenig RH, Lim KK, et al. Malignant Melanoma in Solid Transplant Recipients: Collection of Database Cases and Comparison With Surveillance, Epidemiology, and End Results Data for Outcome Analysis. *Archives of Dermatology*. 2011;147(7):790-6.
[15] Silverberg MJ, Chao C, Leyden WA, Xu L, Horberg MA, Klein D, et al. HIV infection, Immunodeficiency, Viral Replication, and the Risk of Cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*. 2011;20(12):2551-9.
[16] Pappo AS, Armstrong GT, Liu W, Srivastava DK, McDonald A, Leisenring WM, et al. Melanoma as a Subsequent Neoplasm in Adult Survivors of Childhood Cancer: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatric Blood & Cancer*. 2013;60(3):461-6.
[17] Mayer JE, Swetter SM, Fu T, Geller AC. Screening, early detection, education, and trends for melanoma: current status (2007-2013) and future directions: Part II. Screening, education, and future directions. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;71(4):611 e1- e10; quiz 21-2.
[18] Slingluff CL, Flaherty K, Rosenberg SA, Read PW. Melanoma - Cutaneous Melanoma. In: DeVita V, Lawrence T, Rosenberg S. Cancer: Principles and Practice of Oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. S. 1897-951.
[19] Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-j, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(36):6199-206.
[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] Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. *The Lancet*. 2005;365:687-701.

[22] Garbe C, Eigentler T, Keim U, Leiter U. Gutachten - Resektabilität des Melanoms nach Stadien. Metastatasierung des Melanoms bei Erstdiagnose und im Krankheitsverlauf. Melanomspezifisches Überleben nach AJCC Stadien. Kollektiv von 4.875 Patienten der Universitäts-Hautklinik Tübingen der Diagnosejahre 2005 – 2014. 2015.

[23] Meyers ML, Balch CM. Diagnosis and Treatment of Metastatic Melanoma. In: Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, Soong SJ. Cutaneous Melanoma. St. Louis: Quality Medical Publishing; 1998. S. 329.

[24] Pleasance ED, Cheetham RK, Stephens PJ, McBride DJ, Humphray SJ, Greenman CD, et al. A comprehensive catalogue of somatic mutations from a human cancer genome. *Nature*. 2010;463(7278):191-6.

[25] Hodis E, Watson IR, Kryukov GV, Arold ST, Imielinski M, Theurillat JP, et al. A Landscape of Driver Mutations in Melanoma. *Cell*. 2012;150(2):251-63.

[26] Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SA, Behjati S, Biankin AV, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature*. 2013;500(7463):415-21.

[27] 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.

[28] Luke JJ, Hodi FS. Vemurafenib and BRAF inhibition: A New Class of Treatment for Metastatic Melanoma. *Clinical Cancer Research*. 2012;18(1):9-14.

[29] Russo AE, Torrisi E, Bevelacqua Y, Perrotta R, Libra M, McCubrey JA, et al. Melanoma: Molecular pathogenesis and emerging target therapies (Review). *International Journal of Oncololgy*. 2009;34(6):1481-9.

[30] Wan PT, Garnett MJ, Roe SM, Lee S, Niculescu-Duvaz D, Good VM, et al. Mechanism of Activation of the RAF-ERK Signaling Pathway by Oncogenic Mutations of B-RAF. *Cell*. 2004;116(6):855-67.

[31] Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, et al. Distinct Sets of Genetic Alterations in Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(20):2135-47.

[32] Menzies AM, Haydu LE, Visintin L, Carlino MS, Howle JR, Thompson JF, et al. Distinguishing Clinicopathologic Features of Patients with V600E and V600K *BRAF*-Mutant Metastatic Melanoma. *Clinical Cancer Research*. 2012;18(12):3242-9.

[33] Bollag G, Hirth P, Tsai J, Zhang J, Ibrahim PN, Cho H, et al. Clinical efficacy of a RAF inhibitor needs broad target blockade in *BRAF*-mutant melanoma. *Nature*. 2010;467(7315):596-9.

[34] 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.

[35] Hauschild A, Grob J-J, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in *BRAF*-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet*. 2012;380(9839):358-65.

[36] Murugan AK, Dong J, Xie J, Xing M. MEK1 mutations, but not ERK2 mutations, occur in melanomas and colon carcinomas, but none in thyroid carcinomas. *Cell Cycle*. 2009;8(13):2122-4.

[37] Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, et al. Improved Survival with MEK-Inhibition in BRAF-Mutated Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(2):107-14.

[38] 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.
[39] 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).
[40] 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.
[41] Gowrishankar K, Snoyman S, Pupo GM, Becker TM, Kefford RF, Rizos H. Acquired Resistance to BRAF Inhibition Can Confer Cross-Resistance to Combined BRAF/MEK Inhibition. *Journal of Investigative Dermatology*. 2012;132(7):1850-9.
[42] 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.
[43] 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.
[44] Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liszkay G, Maio M, et al. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in *BRAF*-Mutated Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(20):1867-76.
[45] Kim KB, Kefford R, Pavlick AC, Infante JR, Ribas A, Sosman JA, et al. Phase II Study of the MEK1/MEK2 Inhibitor Trametinib in Patients With Metastatic *BRAF*-Mutant Cutaneous Melanoma Previously Treated With or Without a BRAF Inhibitor. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(4):482-9.
[46] Roche Registration Limited. Fachinformation Cotellic®. Stand: November 2015.
[47] Bhatia S, Tykodi SS, Thompson JA. Treatment of Metastatic Melanoma: An Overview. *CancerNetwork*. 2009.
[48] Bhatia S, Tykodi SS, Lee SM, Thompson JA. Systemic Therapy of Metastatic Melanoma: On the Road to Cure. *CancerNetwork*. 2015.
[49] Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2015.
[50] Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(8):711-23.
[51] Garbe C. Zentralregister Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft: Untersuchungen zur Metastasierung des malignen Melanoms. 2011.
[52] Gorayski P, Burmeister B, Foote M. Radiotherapy for cutaneous melanoma: current and future applications. *Future Oncology*. 2015;11(3):525-34.
[53] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2015.
[54] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation OPDIVO® 10mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2015.
[55] medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Cecenu® 40 mg Kapsel. Stand: Februar 2015.

[56] medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Detimedac®. Stand: März 2015.
[57] Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation KEYTRUDA® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2015.
[58] Novartis Europharm Limited. Fachinformation Tafinlar® 50 mg Hartkapseln, Tafinlar® 75 mg Hartkapseln. Stand: August 2015.
[59] Novartis Europharm Limited. Mekinist® Filmtabletten. Stand: August 2015.
[60] Roche Registration Limited. Fachinformation Zelboraf® 240 mg Filmtabletten. Stand: April 2015.
[61] Mouawad R, Sebert M, Michels J, Bloch J, Spano J-P, Khayat D. Treatment for metastatic malignant melanoma: Old drugs and new strategies. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2010;74(1):27-39.
[62] GFK Research Matters. Zelboraf Tracking 2015.
[63] Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(26):2517-26.
[64] Weber JS, Kahler KC, Hauschild A. Management of Immune-Related Adverse Events and Kinetics of Response With Ipilimumab. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(21):2691-7.
[65] Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(1):23-34.
[66] Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C, et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(8):908-18.
[67] Robert C, Ribas A, Wolchok JD, Hodi FS, Hamid O, Kefford R, et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet*. 2014;384(9948):1109-17.
[68] Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2015.
[69] Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(4):375-84.
[70] Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without *BRAF* Mutation. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(4):320-30.
[71] National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - Melanoma Version 2.2015. 2015.
[72] Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M, Keilholz U, Pentheroudakis G, Esmo Guidelines Working Group. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2012;23 Suppl 7:vii86-91.
[73] 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.

[74] Hauschild A, Grob J, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. An update on BREAK-3, a phase III, randomized trial: Dabrafenib (DAB) versus dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF V600E-positive mutation metastatic melanoma (MM). 2013 ASCO Annual Meeting. Abstract Number: 9013. *Journal of Clinical Oncology*. 2013(31):suppl; abstr 9013.

[75] 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.

[76] 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.

[77] Su F, Bradley WD, Wang Q, Yang H, Xu L, Higgins B, et al. Resistance to Selective BRAF Inhibition Can Be Mediated by Modest Upstream Pathway Activation. *Cancer Research*. 2011;72(4):969-78.

[78] Welsh SJ, Corrie PG. Management of BRAF and MEK inhibitor toxicities in patients with metastatic melanoma. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2015;7(2):122-36.

[79] Robert Koch-Institut (RKI). Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes.: Robert Koch-Institut; 2010.

[80] Robert Koch-Institut (RKI). Zentrum für Krebsregisterdaten - Melanom, Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland. 2015.

[81] Robert Koch-Institut (RKI). Zentrum für Krebsregisterdaten - Melanom, Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland nach Geschlecht. 2015.

[82] Robert Koch-Institut (RKI). Zentrum für Krebsregisterdaten - Melanom, Inzidenz, Alterstandardisierte Rate in Deutschland pro 100.000 Einwohner. 2015.

[83] Breitbart EW, Waldmann A, Nolte S, Capellaro M, Greinert R, Volkmer B, et al. Systematic skin cancer screening in Northern Germany. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012;66(2):201-11.

[84] Statistisches Bundesamt Deutschland. Gestorbene: Deutschland, Jahre, Todesursachen, Geschlecht, Altersgruppen. 2015 [

[85] Roche Pharma AG. Technisches Dokument zur Erläuterung des Epidemiologischen Modells zu Cobimetinib (Cotellic®). 2015.

[86] Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres. Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität (Grundlage Zensus BRD 1987, DDR 1990). 2015.

[87] Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres. Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität (Grundlage Zensus 2011). 2015.

[88] Statistisches Bundesamt Deutschland. Bevölkerung Deutschlands bis 2060 - Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. 2015.

[89] Garbe C, Eigentler T, Keim U, Leiter U. Gutachten - Metastatasierung des Melanoms bei Erstdiagnose und im Krankheitsverlauf. Melanomspezifisches Überleben nach AJCC Stadien. Kollektiv von 14.267 Patienten aus dem Zentralregister Malignes Melanom der Diagnosejahre 2005 – 2014. 2015.

[90] Heinzerling L, Kuhnapfel S, Meckbach D, Baiter M, Kaempgen E, Keikavoussi P, et al. Rare BRAF mutations in melanoma patients: implications for molecular testing in clinical practice. *British Journal of Cancer*. 2013;108(10):2164-71.
[91] Lee JH, Choi JW, Kim YS. Frequencies of *BRAF* and *NRAS* mutations are different in histological types and sites of origin of cutaneous melanoma: a meta-analysis. *The British Journal of Dermatology*. 2011;164(4):776-84.
[92] Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln - KF15Bund. Stand Juni 2015. 2015.
[93] Advanced Medical Services GmbH. Systematische Leitlinienrecherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet "Malignes Melanom". 2014.
[94] Heinzerling L, Hartmann A, Hund M, Schuler G. Medikamentöse Tumortherapie in der Dermato-Onkologie. 2014 (9. Dezember 2013) Auflage: Springer; 2013.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient ***pro Jahr****, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage* ***pro Jahr*** *an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Behandlungs-dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
Cobimetinib	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	in Zyklen[a]	28-tägiger Behandlungszyklus (14 Zyklen pro Jahr)	21 (274 Tage pro Jahr)
Vemurafenib		kontinuierlich	kontinuierlich	365
Vemurafenib	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	kontinuierlich	kontinuierlich	365

[a] 28 Tage Zyklus: 60 mg täglich an Tag 1-21 gefolgt von einem behandlungsfreien Intervall an Tag 22-28

Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Behandlungsmodus Cobimetinib

Gemäß Fachinformation soll Cobimetinib in Zyklen von 28 Tagen verabreicht werden [1]. Dabei wird Cobimetinib an den Tagen 1-21 eines jeden Zyklus einmal täglich verabreicht, gefolgt von einem behandlungsfreien Intervall an den Tagen 22-28 des jeweiligen Zyklus. Die Behandlung sollte „bis der Patient davon nicht mehr profitiert oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität“ fortgeführt werden [1]. Um der vorgegebenen Darstellung gerecht zu werden, wird die Behandlungsdauer auf 1 Jahr (365 Tage) normiert. Daraus ergibt sich eine Anzahl von 274 Behandlungstagen pro Patient und Jahr (13 volle Behandlungszyklen à 21 Behandlungstage ergänzt um den ersten Tag des 14. Behandlungszyklus an Tag 365 des Jahres).

Behandlungsmodus Vemurafenib

Gemäß Fachinformation soll Vemurafenib 2-mal täglich verabreicht werden [2]. Die Behandlung sollte „bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten inakzeptabler Toxizitäten fortgeführt werden“ [2]. Um der vorgegebenen Darstellung gerecht zu werden, wird die Behandlungsdauer auf 1 Jahr (365 Tage) normiert. Daraus ergibt sich eine Anzahl von 365 Behandlungstagen pro Patient und Jahr.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-14). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
Cobimetinib Vemurafenib	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	in Zyklen[a] kontinuierlich	274[b] 365
Vemurafenib	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	kontinuierlich	365

[a] 28 Tage Zyklus: 60 mg täglich an Tag 1-21 gefolgt von einem behandlungsfreien Intervall an Tag 22-28

[b] 13 volle Behandlungszyklen à 21 Behandlungstage ergänzt um den ersten Tag des 14. Behandlungszyklus an Tag 365 des Jahres

Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungs-tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresdurchschnitts-verbrauch pro Patient (ggf. Spanne)** **(DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
Cobimetinib	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	274	60 mg	274x60 mg=16.440 mg
Vemurafenib		365	1.920 mg	365 DDDs=700.800 mg
Vemurafenib	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	365	1.920 mg	365 DDDs=700.800 mg

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Jahresdurchschnittsverbrauch für Cobimetinib

Für Cobimetinib ist im Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC)-Index (amtliche deutsche Fassung 2015) noch keine DDD angegeben [3]. Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene tägliche Dosis Cobimetinib 60 mg (3 Tabletten à 20 mg). Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 16.440 mg (274 Behandlungstage à 60 mg).

Jahresdurchschnittsverbrauch für Vemurafenib

Für Vemurafenib ist im ATC-Index (amtliche deutsche Fassung 2015) eine DDD von 1,92 g zur oralen Verabreichung angegeben [3]. Dies entspricht der empfohlenen Dosierung gemäß Fachinformation von 1.920 mg pro Tag (vier Tabletten à 240 mg morgens und vier Tabletten à 240 mg abends) [2].

Basierend auf der angenommenen Behandlungsdauer von 365 Tagen ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch für Vemurafenib von 700.800 mg oder 365 DDDs.

Zur besseren Vergleichbarkeit mit dem zu bewertenden Arzneimittel Cobimetinib wird der Jahresdurchschnittsverbrauch für Vemurafenib sowohl in DDD als auch in mg angegeben.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**
Cobimetinib	Cotellic® 20 mg Filmtablette, 63 Stk., 7.164,93 €	6.757,24 €
Vemurafenib	Zelboraf® 240 mg Filmtablette, 56 Stk., 1.892,20 €	1.785,64 €
Vemurafenib	Zelboraf® 240 mg Filmtablette, 56 Stk., 1.892,20 €	1.785,64 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Maßgeblich für die Berechnung der Kosten der jeweiligen Therapie ist der Apothekenabgabepreis in der jeweiligen Dosierung gemäß den Angaben in Abschnitt 3.3.2, abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach §§ 130 und 130a SGB V (mit Ausnahme der in § 130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte) [4]. Dazu wurde die Handelsform mit dem für die Krankenkassen günstigsten Preis pro mg herangezogen. Alle angegebenen gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach §§ 130 und 130a SGB V spiegeln den aktuellen Stand gemäß Lauertaxe vom 15. Oktober 2015 wider.

Kostenberechnung Cobimetinib

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis, in Höhe von 7.164,93 €, folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen:

- 405,92 € Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1a SGB V [4]
- 1,77 € Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V [4]

Daraus ergibt sich ein Betrag von 6.757,24 €.

Kostenberechnung Vemurafenib

Zur Berechnung der für die Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten wurden vom Apothekenabgabepreis gemäß Lauertaxe in Höhe von 1.892,20 € [5] folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte abgezogen:

- 104,79 € Rabatt für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Abs. 1a SGB V [4]
- 1,77 € Rabatt durch Apotheken für verschreibungspflichtige Arzneimittel gemäß § 130 Abs. 1 SGB V [4]

Daraus ergibt sich ein Betrag von 1.785,64 €.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung

abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
Cobimetinib Vemurafenib	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	Sonographie der Thoraxorgane Untersuchung auf Sehstörungen	- 1	5 14
Vemurafenib	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	-	-	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß Fachinformation ist folgende zusätzliche notwendige GKV-Leistung für Cobimetinib notwendig:

„Linksventrikuläre Dysfunktion

Bei Patienten, die Cotellic erhielten, wurde ein Absinken der LVEF [links ventrikuläre Ejektionsfraktion] ab Therapiebeginn berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten von Ereignissen war 4 Monate (zwischen 1 bis 7 Monate).

Die LVEF sollte vor Therapiebeginn berechnet werden, um Ausgangswerte festzulegen; dann wieder nach dem ersten Behandlungsmonat und mindestens alle 3 Monate oder wie klinisch

angezeigt bis zum Abbruch der Behandlung. Einem Absinken der LVEF-Ausgangswerte kann mit einer Unterbrechung der Behandlung, einer Dosisreduktion oder mit dem Abbruch der Behandlung entgegengewirkt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).“

Somit ergibt sich für das zu bewertende Arzneimittel die Notwendigkeit einer Sonographie der Thoraxorgane an fünf Tagen (vor Behandlungsbeginn, nach Monat 1, 4, 7 und 10) pro Patient und Jahr.

„Seröse Retinopathie

Bei Patienten, die mit MEK-Inhibitoren, einschließlich Cotellic, behandelt wurden, wurden seröse Retinopathien (Flüssigkeitsansammlung unter den Netzhautschichten) beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die meisten Ereignisse wurden als Chorioretinopathie oder als Netzhautablösung berichtet.

Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten der Ereignisse mit seröser Retinopathie betrug 1 Monat (zwischen 0 und 9 Monaten). Die meisten in klinischen Studien beobachteten Ereignisse wurden durch Dosisreduktion oder Unterbrechung behoben oder auf Grad 1 (asymptomatisch) verbessert.

Patienten müssen bei jedem Besuch auf Symptome von neuen oder verschlechterten Sehstörungen untersucht werden. Wenn Symptome einer neuen oder verschlechterten Sehstörungen festgestellt wurden ist eine augenärztliche Untersuchung empfohlen.“

Somit ergibt sich für das zu bewertende Arzneimittel die Notwendigkeit einer Untersuchung auf Sehstörungen an 14 Tagen (einmal pro angebrochenem Zyklus) pro Patient und Jahr.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-18 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	**Kosten pro Leistung in Euro**
Sonographie der Thoraxorgane	13,05 €
Untersuchung auf Sehstörungen	13,05 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Grundlage für die Kostenberechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen stellt die für den ambulanten Bereich maßgebliche Vergütungsregelung dar [6]. Demnach entfallen für die zusätzlich notwendige GKV-Leistung Sonographie der Thoraxorgane (Einheitlicher Bewertungsmaßstab [EBM]-Kennziffer 33040) 13,05 € pro Anwendung. Für die zusätzlich notwendige GKV-Leistung Untersuchung auf Sehstörungen wird auf die EBM-Kennziffer 06211 – Augenärztliche Grundpauschale 6.-59. Lebensjahr – referenziert. Auch wenn davon ausgegangen werden kann, dass im Regelfall eine Anamnese im Rahmen der Konsultation des behandelnden Dermatologen vorgenommen wird - und nur im Falle einer Verschlechterung des Sehvermögens eine Überweisung an den Facharzt für eine augenärztliche Untersuchung erfolgt - wird somit eine mögliche Unterschätzung vermieden. Die Kosten belaufen sich gemäß angeführter EBM-Kennziffer auf 13,05 € pro Anwendung.

Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-18 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-19 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-11 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-13 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**	**Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro**
Cobimetinib Vemurafenib	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	Sonographie der Thoraxorgane Untersuchung auf Sehstörungen	65,25 € 182,70 €	107.271,00 € (94.155,75 € - 119.668,50 €) 300.358,80 € (263.636,10 € - 335.071,80 €)
Vemurafenib	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	-	-	-

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-21 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-11, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-13) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro**	**Jahrestherapie-kosten GKV insgesamt in Euro[a]**
Cobimetinib	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	88.165,89 €	144.944.723,16 € (127.223.379,27 € – 161.696.242,26 €)
Vemurafenib		93.108,37 €	153.070.160,28 € (134.355.377,91 € - 170.760.750,58 €)
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen gem. Abschnitt 3.3.4		247,95 €	407.629,80 € (357.791,85 € - 454.740,30 €)
Summe		181.522,21 €	298.422.513,24 € (261.936.549,03 € - 332.911.733,14 €)
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 €)
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen gem. Abschnitt 3.3.4		0 €	0 €
Summe		93.108,37 €	153.070.160,28 € (134.355.377,91 € - 170.760.750,58 €)

[a] Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-11, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-13 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aktuelle Versorgungssituation

Wie im Abschnitt 3.2.4 dargestellt, beziffert die Roche Pharma AG die GKV-Zielpopulation für das Jahr 2016 mit 1.644 Patienten.

Nach den Ergebnissen der Patientendokumentation „Zelboraf Tracking“ wurden im Jahr 2014 97% der Patienten innerhalb der Zielpopulation „aktiv behandelt“ [7]. Dies entspricht dem Mittelwert aus den vier in 2014 durchgeführten Erhebungswellen. „Aktiv behandelt“ bezieht sich auf die Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom Stadium IIIC und IV, die eine systemische antineoplastische Therapie erhalten. Im Gegensatz dazu wird bei 3% der Patienten die weitere Entwicklung der Erkrankung abgewartet („Watch & Wait“) oder eine rein palliative Behandlung durchgeführt („Best Supportive Care“). Nach den Ergebnissen der Patientendokumentation „Melanoma TAM (Treatmemt Algorithm Mapping)“, die im Zeitraum April bis Mai 2015 durchgeführt wurde, wurden in diesem Zeitraum 99% der Patienten innerhalb der Zielpopulation aktiv behandelt [8]. Beide Erhebungen in den Jahren 2014 und 2015 liefern somit sehr ähnliche Ergebnisse. Daher geht die Roche Pharma AG davon aus, dass im Jahr 2016 3% der Patienten keine systemische antineoplastische Therapie erhalten werden. Gründe dafür sind z. B., dass der Patient eine systemische antineoplastische Therapie ablehnt, dass die klinischen Fakten gegen ein Ansprechen des Patienten auf eine weitere Therapie sprechen oder dass der Allgemeinzustand des Patienten keine weitere Behandlung mehr zulässt.

Somit geht die Roche Pharma AG für das Jahr 2016 von 1.595 Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom Stadium IIIC und IV aus, die eine systemische antineoplastische Therapie erhalten.

Anzahl von Patienten, die in klinischen Studien behandelt werden

Innerhalb des „Zelboraf Trackings“ wurde auch der Anteil der Patienten, die eine Therapie im Rahmen einer klinischen Studie erhalten, erfasst. Der Wert nimmt von 19% im ersten Quartal des Jahres 2014 auf 10% im vierten Quartal des Jahres 2014 kontinuierlich ab [7]. Innerhalb der Patientendokumentation „Melanoma TAM“ wurde für den Zeitraum April-Mai 2015 ein Wert von 6% der Patienten gemessen, die im Rahmen einer klinischen Studie behandelt wurden [8].

Da im Anwendungsgebiet weiterhin klinische Studien durchgeführt werden, geht die Roche Pharma AG davon aus, dass im Jahr 2016 10% der Patienten aufgrund ihrer Teilnahme an klinischen Studien nicht für eine Therapie mit Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib infrage kommen (1.435 Patienten verbleibend).

Aktuelle Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Aus der international durchgeführten Patientendokumentation „Zelboraf Tracking“ geht hervor, dass im Kalenderjahr 2014 ein Anteil von 77% der aktiv und außerhalb von klinischen Studien behandelten Patienten in der Zielpopulation eine Therapie mit einem BRAF-Inhibitor erhalten haben [7]. Dies entspricht dem Mittelwert aus den vier im Jahr 2014 durchgeführten Erhebungswellen des „Zelboraf Trackings“. Die Datenerhebung „Melanoma TAM“ schätzt

für den Zeitraum April bis Mai 2015 einen Anteil von 75% aktiv und außerhalb von klinischen Studien behandelten Patienten in der Zielpopulation, die mit einem BRAF-Inhibitor therapiert werden. Unter einer Behandlung mit einem BRAF-Inhibitor wird in beiden Marktforschungsstudien die Therapie mit den bereits zugelassenen Substanzen Vemurafenib und Dabrafenib berücksichtigt, sowie die Behandlung mit Dabrafenib und Trametinib in Kombination im Rahmen eines Härtefallprogramms. Im Zeitraum April bis Mai 2015 wurden 32% der Patienten mit Vemurafenib behandelt [8].

Zu erwartende Versorgungsanteile von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib

Die Roche Pharma AG geht davon aus, dass nach Zulassung von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib die Mehrheit der Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation auch weiterhin mit einem BRAF-Inhibitor behandelt werden wird. Aufgrund des therapeutischen Vorteils geht die Roche Pharma AG davon aus, dass die meisten dieser mit einem BRAF-Inhibitor behandelten Patienten eine Kombinationstherapie eines BRAF-Inhibitors und eines MEK-Inhibitors erhalten werden. Dagegen wird nur eine Minderheit der mit einem BRAF-Inhibitor behandelten Patienten mit einer Monotherapie behandelt werden.

Aufgrund einer weiteren, ebenfalls gerade in den Markt eingetretenen Kombination eines BRAF-Inhibitors und eines MEK-Inhibitors (Dabrafenib und Trametinib), wird die Anzahl der zur Verfügung stehenden Optionen einer Therapie mit einem BRAF-Inhibitor weiter zunehmen.

Vor diesem Hintergrund geht die Roche Pharma AG davon aus, dass im Jahr 2016 im Durchschnitt 40% der Patienten mit einem nicht resezierbaren oder metastasierten Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation eine Behandlung mit Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib erhalten werden. Dies entspricht einer Patientenanzahl von 574 im Jahr 2016. Die Abschätzung dieser Behandlungsanteile basiert auf internen Annahmen der Roche Pharma AG unter Berücksichtigung der in diesem Abschnitt dargelegten Überlegungen.

Kontraindikationen

Laut Fachinformation liegen neben der Überempfindlichkeit gegen den (die) Wirkstoff(e) oder einen der sonstigen Bestandteile für eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel keine Gegenanzeigen vor. Es ist daher davon auszugehen, dass nur eine sehr geringe Zahl von Patienten aufgrund dieser Einschränkungen keine Therapie mit Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib erhalten wird. Daher wird die Zielpopulation nicht aufgrund von Kontraindikationen eingeschränkt.

Patientenpräferenzen

Patientenpräferenzen wurden in den Studien zu Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib nicht untersucht. Daher enthält dieser Abschnitt keine Angaben zu Patientenpräferenzen.

Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen werden an dieser Stelle nicht berücksichtigt. Dafür spricht, dass Patienten, die eine Therapie mit Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib abbrechen, dennoch einen Teil der Behandlung erhalten. Ein Ausschluss dieser Patienten aus der Zielpopulation würde zu einer Unterschätzung der Versorgungsanteile führen. Stattdessen wird auf der Kostenseite die mediane Cobimetinib-Dosis pro Tag aus der Studie GO28141 (coBRIM) verwendet, die sowohl Therapieabbrüche als auch Dosismodifikationen enthält.

Aufteilung ambulant/stationär

Als Grundlage zur Differenzierung zwischen ambulantem und stationärem Versorgungsanteil werden die von der IMS Health GmbH erhobenen Apothekenverkaufszahlen (IMS PharmaScope® National) und Klinikumsätze (IMS Dataview® hospital-focus) verwendet. Dabei geht die Roche Pharma AG davon aus, dass die Aufteilung zwischen ambulanten und stationären Versorgungsanteilen von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib denen von Vemurafenib entsprechen wird. In der Versorgungssituation der Patienten mit beiden Behandlungsoptionen ist kein Unterschied zu erwarten.

Zur Berechnung der Aufteilung zwischen ambulantem und stationärem Versorgungsbereich bezieht sich die Roche Pharma AG auf das abgeschlossene Datenjahr 2014. Nach den von IMS Health erhobenen Apothekenverkaufszahlen und Klinikumsätzen erreichte Vemurafenib im Jahr 2014 einen totalen Umsatz von 21.920.777 €. Dabei entfallen 20.805.394 € (siehe Tabelle 3-22) der Umsätze auf die öffentlichen Apotheken. Diese Umsätze sind dem ambulanten Versorgungsbereich zuzuordnen.

Tabelle 3-22: Vemurafenib Umsätze aus öffentlichen Apotheken im Jahr 2014, IMS PharmaScope® National

	2014
Vemurafenib	20.805.394 €

Bei den Krankenhausapotheken und krankenhäuserversorgenden Apotheken lagen die Umsätze von Vemurafenib im Jahr 2014 bei 1.115.383 € (siehe Tabelle 3-23). Dabei entfielen auf den stationären Bereich (hierbei wurden Normalstation, Intensivstation, Notfallstation, sonstige Stationen und Tageklinik berücksichtigt) 614.072 €, was einem Umsatzanteil im stationärem Bereich von 3% entspricht.

Tabelle 3-23: Vemurafenib Umsätze aus Krankenhausapotheken und krankenhausversorgenden Apotheken im Jahr 2014, IMS Dataview® hospital-focus

	2014
Vemurafenib	1.115.383 €
Normalstation	575.210 €
Ambulanz außerhalb Budget	501.258 €
Sonstige Stationen	22.883 €
Intensivstation	11.696 €
Tagesklinik	4.283 €
Personalverkauf/Lehre/Forschung	53 €
Ambulanz innerhalb Budget	0 €
Notfallstation	0 €
OP/ Anästhesie	0 €

Aus diesem Grund geht die Roche Pharma AG davon aus, dass im Jahr 2016 97%, also 557 GKV-Patienten innerhalb der Zielgruppe eine Therapie mit Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib im ambulanten Bereich erhalten werden. Lediglich 17 Patienten werden im stationären Versorgungsbereich mit Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib behandelt werden.

Tabelle 3-24: Prognose der mit Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib behandelten Patienten in der GKV-Zielpopulation für 2016

Versorgungsanteile	**Anzahl der Patienten**
Erwachsene GKV-Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	1.644
Aktiv behandelt mit systemischer antineoplastischer Therapie (97%)	1.595
Patienten, die außerhalb von klinischen Studien behandelt werden (90%)	1.435
Behandlung mit Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib bei erwachsenen GKV-Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (40%)	574
Kontraindikationen (0%)	574
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (0%)	574
Versorgungsanteil Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib an Zielpopulation	**574 (=35% der GKV-Zielpopulation)**
davon ambulant (97%)	557
davon stationär (3%)	17
Die Werte dieser Tabelle sind auf ganze Zahlen gerundet. Berechnet wurden die Werte mit den exakten Zahlen.	

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile

Dosismodifikationen

In der Fachinformation zu Cobimetinib ist folgendes Vorgehen zur Dosisanpassung empfohlen:

„Die Entscheidung, ob die Dosis von einer oder von beiden Substanzen reduziert werden soll, sollte anhand der Beurteilung der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit für den Patienten durch den verordnenden Arzt erfolgen. Eine Dosisanpassung von Cotellic ist unabhängig von einer Dosisanpassung von Vemurafenib vorzunehmen“ [1].

In der Fachinformation zu Vemurafenib ist folgendes Vorgehen zur Dosisanpassung empfohlen:

„Die Behandlung symptomatischer Nebenwirkungen oder einer QTc-Verlängerung kann eine Dosisreduktion, eine vorübergehende Unterbrechung und/oder einen Behandlungsabbruch erforderlich machen“ [2].

Um diese patientenindividuellen Maßnahmen exakt abzubilden, wird auf die beobachtete mediane Dosierung von 44 mg Cobimetinib und 1.831 mg Vemurafenib pro Tag und Patient im Rahmen der Studie GO28141 (coBRIM) zurückgegriffen [9]. In der ermittelten durchschnittlichen Dosierung wurden alle Faktoren zur Dosisanpassung/Therapieabbruch gemäß Fachinformation berücksichtigt.

Tabelle 3-25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel unter Berücksichtigung der Versorgungsanteile

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro**	**Jahrestherapie-kosten GKV insgesamt in Euro**
Cobimetinib	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	64.654,99 €	36.012.829,43 €
Vemurafenib		88.792,41 €	49.457.372,37 €

Cobimetinib wird unter Berücksichtigung von Dosismodifikationen mit einer Dosis 44 mg pro Tag verabreicht [9]. Bei einer Behandlungsdauer von 274 Tagen gemäß Abschnitt 3.3.2 beläuft sich die Gesamtdosis Cobimetinib für eine ununterbrochene Therapie somit auf 12.056 mg.

Vemurafenib wird unter Berücksichtigung von Dosismodifikationen mit einer Dosis 1.831 mg pro Tag verabreicht [9]. Bei einer Behandlungsdauer von 365 Tagen gemäß Abschnitt 3.3.2 beläuft sich die Gesamtdosis Vemurafenib für eine ununterbrochene Therapie auf 668.315 mg.

Gemäß der Angaben laut Abschnitt 3.3.3 belaufen sich die Kosten für 1 mg Cobimetinib auf (gerundet) 5,363 €, sowie für Vemurafenib auf (gerundet) 0,133 €. Für die gesamte Therapie entstehen der GKV damit Kosten pro Patient von 64.654,99 € für 12.056 mg Cobimetinib plus 88.792,41 € für 668.315 mg Vemurafenib. Bei einer Gesamtpatientenpopulation von 557 ambulant behandelten Patienten gemäß Tabelle 3-24 ergeben sich daraus Jahrestherapiekosten der GKV für den Versorgungsanteil von 36.012.829,43 € für Cobimetinib und 49.457.372,37 € für Vemurafenib.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw.

Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zu Abschnitt 3.3.1

Die Angaben zur Behandlungsdauer wurden der jeweiligen Fachinformation in der aktuellen Fassung entnommen.

Zu Abschnitt 3.3.3

Grundlage für die Berechnung der Arzneimittelkosten sind die aktuell veröffentlichten Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauertaxe (Stand: 15. Oktober 2015) [5]. Es wurden alle gesetzlich notwendigen Rabatte (gemäß §§ 130 und 130a SGB V, mit Ausnahme der in § 130a SGB V Abs. 8 genannten Rabatte) auf Basis der aktuellen Fassung des SGB V angerechnet, um die tatsächlichen Kosten der Vergütung für die GKV exakt zu bestimmen [4].

Zu Abschnitt 3.3.4

Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden der Fachinformation von Cobimetinib entnommen.

Zu Abschnitt 3.3.5

Die Jahrestherapiekosten wurden anhand der Angaben aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 berechnet.

Zu Abschnitt 3.3.6

Für die Schätzung des Anteils der Patienten, die innerhalb der Zielpopulation „aktiv behandelt“ werden, für die Schätzung des Anteils der Patienten, die eine Therapie im Rahmen einer klinischen Studie erhalten, sowie für die Schätzung des Anteils der Patienten, die in den

Jahren 2012, 2013 und 2014 eine Therapie mit einem BRAF-Inhibitor erhalten haben, wurden die Ergebnisse der international durchgeführten Patientendokumentation „Zelboraf Tracking“ herangezogen [7]. Diese Marktforschungsstudie wurde im Zeitraum 2012–2014 in regelmäßigen Abständen, mehrmals jährlich durchgeführt. Im Jahr 2014 fand eine Erhebungswelle pro Quartal statt. In Deutschland wurden im Jahr 2014 pro Erhebungswelle 50 oder 51 Dermatologen und Onkologen aus der Klinik und dem niedergelassenen Bereich befragt. Jeder teilnehmende Arzt dokumentierte innerhalb des jeweiligen Erhebungszeitraums bis zu zehn Patienten mit inoperablem Melanom im Stadium IIIC oder Stadium IV. Die Patienten wurden unabhängig vom Mutationsstatus retrospektiv dokumentiert. Ziel dieser Marktforschungsstudie war es, das aktuelle Therapieverhalten in der Indikation nicht resezierbares oder metastasiertes Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation darzustellen. Zur Ermittlung der einzelnen Jahreswerte wurde jeweils der Durchschnitt aller erhobenen Werte pro Jahr berücksichtigt. Es wurde mit ungerundeten Prozentwerten gerechnet.

Ebenfalls wurden zur Schätzung des Anteils der Patienten, die innerhalb der Zielpopulation „aktiv behandelt“ werden, für die Schätzung des Anteils der Patienten, die eine Therapie im Rahmen einer klinischen Studie erhalten, sowie für die Schätzung des Anteils der Patienten, die in den ersten Monaten des Jahres 2015 eine Therapie mit einem BRAF-Inhibitor und mit Vemurafenib erhalten haben, die Ergebnisse der international durchgeführten Patientendokumentation „Melanoma TAM“ herangezogen [8]. Diese Marktforschungsstudie wurde im Zeitraum April bis Mai 2015 durchgeführt. In Deutschland wurden in diesem Zeitraum 50 Dermatologen und Onkologen aus der Klinik und dem niedergelassenen Bereich befragt. Dabei wurden von jedem Teilnehmer bis zu 15 Patienten mit einem BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom dokumentiert, die in diesem Zeitraum von dem Teilnehmer betreut wurden. Ziel dieser Marktforschungsstudie war es, das aktuelle Therapieverhalten in der Indikation nicht resezierbares oder metastasiertes Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation zu messen.

Aufteilung ambulant/stationär

Zur Differenzierung zwischen ambulantem und stationärem Versorgungsbereich wurden die von der IMS Health GmbH erhobenen Apothekenverkaufszahlen (IMS PharmaScope® National) und Klinikumsätzen (IMS Dataview® hospital-focus) verwendet.

IMS PharmaScope® National

IMS PharmaScope® National ist eine repräsentative Marktstudie der IMS Health über das nationale Abgabevolumen von öffentlichen Apotheken innerhalb Deutschlands. Diese Studie misst die abgerechneten GKV-Rezepte, Privatrezepte sowie die getätigten Barverkäufe auf Basis der Abgaben der öffentlichen Apotheken.

Als Datenquellen für die abgerechneten GKV-Rezepte, die in öffentlichen Apotheken eingelöst wurden, werden Daten aus den Apothekenrechenzentren verwendet (Vollerhebung). Die Kalkulation der eingelösten Privatrezepte basiert auf einer Hochrechnung aus dem IMS-Apothekenpanel (ca. 4.000 Apotheken).

IMS Dataview® hospital-focus

Über die jeweils versorgende Klinikapotheke werden monatlich Verbrauchsdaten auf Basis von Fachabteilungen und Stationen erhoben. Ermittelt wird das Absatz- und bewertet das Umsatzvolumen des kompletten Klinikmarktes sowie dessen Entwicklung gegenüber dem Vorjahreszeitraum. Die Datenbasis bilden rund 480 Panelkrankenhäuser. Die Hochrechnung erfolgt nach vier Bettengrößenklassen, 15 Fachrichtungen und sieben Regionen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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] Roche Registration Limited. Fachinformation Zelboraf® 240 mg Filmtabletten. Stand: April 2015.
[3] Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt - ATC-Index mit DDD-Angaben- April 2015. Wissenschaftliches Institut der AOK (WiDO); 2015.
[4] Bundesministerium der Justiz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477). "Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20 Dezember 1988, BGBl I S 2477, 2482), das durch Artikel 1 und 2 des Gesetzes vom 17 Juli 2015 (BGBl I S 1368) geändert worden ist"2015.
[5] Lauertaxe. Zelboraf (Vemurafenib); Stand: 15. Oktober. 2015.
[6] Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 3. Quartal 2015. 2015.
[7] GFK Research Matters. Zelboraf Tracking 2015.
[8] Kantar Health. Melanoma TAM – EU5 Key Slides. 2015.
[9] F. Hoffmann-La Roche Ltd. Primary Clinical Study Report – GO28141 – A Phase III double-blind, placebocontrolled study of vemurafenib versus vemurafenib plus GDC-0973 in previously untreated BRAF600-mutation positive patients with unresectable locally advanced or metastatic melanoma. Report No. 1060643. 2014.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgende Beschreibung wurde aus der Fachinformation zu Cobimetinib übernommen [1].

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

Die Behandlung mit Cotellic 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 (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation).

Dosierung

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

Cotellic 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 Cotellic sollte nach Ende der 7-tägigen Behandlungspause beginnen.

Informationen zur Dosierung von Vemurafenib, siehe die entsprechende Fachinformation.

Dauer der Behandlung

Die Behandlung mit Cotellic sollte fortgeführt werden bis der Patient davon nicht mehr profitiert oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität (siehe Tabelle 3-26 unten).

Vergessene Dosen

Eine vergessene Dosis kann bis zu 12 Stunden vor der nächsten Dosis eingenommen werden, um das Schema der einmal täglichen Einnahme beizubehalten.

Erbrechen

Bei Erbrechen nach Gabe von Cotellic darf der Patient an dem betreffenden Tag keine zusätzliche Dosis einnehmen, sondern sollte die Behandlung wie vorgeschrieben am nächsten Tag fortsetzen.

Allgemeine Dosisanpassungen

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 Cotellic ist unabhängig von einer Dosisanpassung von Vemurafenib vorzunehmen.

Wird eine Dosis wegen Toxizität ausgelassen, so sollte diese Dosis nicht nachgeholt werden. Ist die Dosis einmal reduziert worden, sollte sie zu einem späteren Zeitpunkt nicht wieder erhöht werden.

Tabelle 3-26 gibt allgemeine Hinweise zur Dosisanpassung für Cotellic.

Tabelle 3-26: Empfohlene Dosisanpassungen für Cotellic

Grad (CTCAE)[a]	**Empfohlene Dosisanpassung für Cotellic**
Grad 1 oder Grad 2 (tolerierbar)	Keine Dosisreduktion. Cotellic Dosierung von 60 mg (3 Tabletten) einmal täglich beibehalten.
Grad 2 (nicht tolerierbar) oder Grad 3/4	
Erstes Auftreten	Unterbrechung der Behandlung bis Grad ≤1 vorliegt; Wiederaufnahme der Dosierung mit 40 mg einmal täglich (2 Tabletten)
Zweites Auftreten	Unterbrechung der Behandlung bis Grad ≤1 vorliegt, Wiederaufnahme der Dosierung mit 20 mg einmal täglich (1 Tablette)
Drittes Auftreten	Dauerhaften Abbruch der Behandlung in Betracht ziehen

[a] Die Intensität klinischer unerwünschter Ereignisse klassifiziert durch die Common Terminology Criteria for Adverse Events v.4.0 (CTCAE)

Empfehlungen zur Dosisanpassung bei linksventrikulärer Dysfunktion

Ein dauerhaftes Absetzen der Therapie mit Cotellic sollte in Betracht gezogen werden, wenn kardiale Symptome auf Cotellic zurückgeführt werden können und sich diese nicht nach einer kurzzeitigen Unterbrechung verbessern.

Tabelle 3-27: Empfohlene Dosisanpassungen für Cotellic bei Patienten mit einer Abnahme der linksventrikulären Auswurffraktion (LVEF) seit Therapiebeginn

Patient	**LVEF- Wert**	**Empfohlene Dosisanpassung für Cotellic**	**LVEF Wert nach Unterbrechung der Therapie**	**Empfohlene tägliche Dosis Cotellic**
Asymptomatisch	≥50% (oder 40% – 49% und <10% absolute Abnahme seit Therapiebeginn)	Therapie fortsetzen mit aktueller Dosis	N/A	N/A
	<40% (oder 40% – 49% und ≥10% absolute Abnahme seit Therapiebeginn)	Behandlung für 2 Wochen unterbrechen	<10% absolute Abnahme seit Therapiebeginn	1. Auftreten: 40 mg
				2. Auftreten: 20 mg
				3. Auftreten: Behandlung dauerhaft abbrechen
			<40% (oder ≥10% absolute Abnahme seit Therapie-beginn)	Behandlung dauerhaft abbrechen
Symptomatisch	N/A	Behandlung für 4 Wochen unterbrechen	Asymptomatisch und <10% absolute Abnahme seit Therapiebeginn	1. Auftreten: 40 mg
				2. Auftreten: 20 mg
				3. Auftreten: Behandlung dauerhaft abbrechen
			Asymptomatisch und <40% (oder ≥10% absolute Abnahme seit Therapie-beginn)	Behandlung dauerhaft abbrechen
			Symptomatisch ungeachtet der LVEF	Behandlung dauerhaft abbrechen
N/A: nicht zutreffend				

Die Behandlung mit Vemurafenib kann fortgeführt werden, während die Behandlung mit Cotellic angepasst wird, sofern klinisch indiziert.

Empfehlung zur Dosisanpassung für Cotellic bei gleichzeitiger Anwendung mit Vemurafenib

Abweichungen der Leberwerte

Bei Grad 1 und 2 Abweichungen der Leberwerte sollten die verschriebenen Dosierungen von Cotellic und Vemurafenib beibehalten werden.

Grad 3:

Die verschriebene Dosierung von Cotellic sollte beibehalten werden. Die Dosierung von Vemurafenib kann, insofern klinisch angemessen, reduziert werden. Die Fachinformation zu Vemurafenib ist zu beachten.

Grad 4:

Die Behandlung mit Cotellic und Vemurafenib sollte unterbrochen werden. Bei Verbesserung der Abweichungen der Leberwerte auf Grad ≤1 innerhalb von 4 Wochen sollte eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Cotellic mit einer um 20 mg reduzierten Dosis und Vemurafenib zu einer klinisch angemessenen Dosis, gemäß Fachinformation, erfolgen.

Die Behandlung mit Cotellic und Vemurafenib sollte abgesetzt werden, wenn die Abweichungen der Leberwerte innerhalb von 4 Wochen nicht auf Grad ≤1 zurückgehen oder nach anfänglicher Verbesserung erneut Abweichungen der Leberwerte von Grad 4 auftreten.

Erhöhung der Kreatinphosphokinase (CK)

Die Dosierung von Cotellic muss weder angepasst noch unterbrochen werden, um eine asymptomatische CK-Erhöhung zu behandeln.

Lichtempfindlichkeit

Lichtempfindlichkeit von Grad ≤2 (tolerierbar) sollte mit unterstützenden Maßnahmen behandelt werden.

Lichtempfindlichkeit von Grad 2 (nicht tolerierbar) oder Grad ≥3: Die Behandlung mit Cotellic und Vemurafenib sollte bis zu einem Rückgang auf Grad ≤1 unterbrochen werden. Die Behandlung kann ohne Änderung der Dosierung von Cotellic wieder aufgenommen werden. Die Dosierung von Vemurafenib sollte entsprechend der klinischen Situation reduziert werden. Die entsprechende Fachinformation für weitere Informationen ist zu beachten.

Ausschlag

Hautausschläge können sowohl bei Behandlung mit Cotellic als auch bei Behandlung mit Vemurafenib auftreten. Die Dosierung von Cotellic und/oder Vemurafenib kann entweder zeitweise unterbrochen und/oder wie klinisch angezeigt verringert werden.

Zusätzlich gilt:

Hautausschlag von Grad ≤2 (tolerierbar) sollte mit unterstützenden Maßnahmen behandelt werden. Die Dosierung von Cotellic kann ohne Anpassung fortgesetzt werden.

Akne-ähnlicher Hautausschlag von Grad 2 (nicht tolerierbar) oder Grad ≥3: Für Cotellic sollten die allgemeinen Empfehlungen zur Dosisanpassung in Tabelle 1 befolgt werden. Die Dosierung von Vemurafenib kann fortgesetzt werden, wenn die Behandlung mit Cotellic angepasst wird (falls klinisch angezeigt).

Nicht Akne-ähnlicher oder makulopapulöser Ausschlag von Grad 2 (nicht tolerierbar) oder Grad ≥3: Die Dosierung von Cotellic kann ohne Änderungen fortgesetzt werden, falls klinisch angezeigt. Die Dosierung von Vemurafenib kann entweder zeitweise unterbrochen und/oder reduziert werden. Die entsprechende Fachinformation für weitere Informationen ist zu beachten.

QT-Verlängerung

Falls die QTc-Zeit während der Behandlung 500 ms übersteigt, ist bezüglich Dosisanpassungen von Vemurafenib die Fachinformation von Vemurafenib zu bachten (Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Eine Dosisanpassung von Cotellic ist bei gleichzeitiger Anwendung mit Vemurafenib nicht erforderlich.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von ≥65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Es liegen nur begrenzte Daten zu Cotellic bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung vor, daher kann eine Auswirkung nicht ausgeschlossen werden. Bei der Anwendung von Cotellic bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist Vorsicht geboten.

Leberfunktionsstörung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cotellic bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2. der Fachinformation). Es liegen keine pharmakokinetischen Daten zu Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung vor. Bei der Anwendung von Cotellic bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung ist Vorsicht geboten.

Nicht-kaukasische Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cotellic bei nicht-kaukasischen Patienten ist nicht erwiesen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cotellic bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Cotellic 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

Bevor mit der Anwendung von Cotellic in Kombination mit Vemurafenib begonnen wird, muss bei den Patienten ein durch einen validierten Test bestätigter BRAF-V600-Mutation-positiver Tumorstatus vorliegen.

Cotellic in Kombination mit Vemurafenib bei Patienten, deren Erkrankung unter einer vorhergehenden Therapie mit einem BRAF-Inhibitor fortschritt.

Es gibt nur begrenzte Daten für die Kombination von Cotellic 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 (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). 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.

Cotellic in Kombination mit Vemurafenib bei Patienten mit Hirnmetastasen

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Kombination von Cotellic und Vemurafenib wurde bei Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom mit Hirnmetastasen bisher nicht untersucht. Die intrakranielle Aktivität von Cobimetinib ist bisher nicht bekannt (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation).

Seröse Retinopathie

Bei Patienten, die mit MEK-Inhibitoren, einschließlich Cotellic, behandelt wurden, wurden seröse Retinopathien (Flüssigkeitsansammlung unter den Netzhautschichten) beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die meisten Ereignisse wurden als Chorioretinopathie oder als Netzhautablösung berichtet.

Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten der Ereignisse mit seröser Retinopathie betrug 1 Monat (zwischen 0 und 9 Monaten). Die meisten in klinischen Studien beobachteten Ereignisse wurden durch Dosisreduktion oder Unterbrechung behoben oder auf Grad 1 (asymptomatisch) verbessert.

Patienten müssen bei jedem Besuch auf Symptome von neuen oder verschlechterten Sehstörungen untersucht werden. Wenn Symptome einer neuen oder verschlechterten Sehstörung festgestellt werden, wird eine augenärztliche Untersuchung empfohlen. Wenn eine seröse Retinopathie diagnostiziert wird, sollte die Behandlung mit Cotellic ausgesetzt werden bis sich die visuellen Symptome auf Grad ≤1 verbessern. Einer serösen Retinopathie kann mit einer Unterbrechung der Behandlung, einer Dosisreduktion oder mit dem Abbruch der Behandlung entgegengewirkt werden (siehe Tabelle 3-26 in Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Linksventrikuläre Dysfunktion

Bei Patienten, die Cotellic erhielten, wurde ein Absinken der LVEF ab Therapiebeginn berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die mediane Zeit bis zum ersten

Auftreten von entsprechend unerwünschten Ereignissen betrug 4 Monate (zwischen 1 bis 7 Monaten).

Die LVEF sollte vor Therapiebeginn bestimmt werden, um Ausgangswerte festzulegen; dann nach dem ersten Behandlungsmonat und mindestens alle 3 Monate oder wie klinisch indiziert bis zum Abbruch der Behandlung. Einem Absinken der LVEF-Ausgangswerte kann mit einer Unterbrechung der Behandlung, einer Dosisreduktion oder mit dem Abbruch der Behandlung entgegengewirkt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Bei allen Patienten, die die Behandlung mit einer reduzierten Dosis von Cotellic wieder aufnehmen, muss nach ca. 2, 4, 10 und 16 Wochen eine LVEF-Messung durchgeführt werden und danach wie klinisch indiziert.

Patienten mit LVEF-Ausgangswerten, die entweder unter dem unteren Normalwert (LLN=Lower Limit of Normal) oder unter 50% lagen, wurden nicht untersucht.

Abweichungen der Leberwerte

Abweichungen der Leberwerte können auftreten, wenn Cotellic in Kombination mit Vemurafenib oder Vemurafenib als Monotherapie angewendet wird. (Die entsprechende Fachinformation ist zu beachten.)

Abweichungen der Leberwerte, insbesondere ein Anstieg der Alanin-Aminotransferase (ALT), der Aspartat-Aminotransferase (AST) und der alkalischen Phosphatase (ALP), wurden bei Patienten, die mit Cotellic in Kombination mit Vemurafenib behandelt wurden, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Abweichungen der Leberwerte müssen durch Labortests der Leberwerte vor Beginn der Kombinationsbehandlung und während der Behandlung monatlich oder, falls klinisch angezeigt, häufiger überprüft werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Grad 3 Abweichungen der Leberwerte ist mit einer Unterbrechung der Behandlung oder einer Dosisreduktion von Vemurafenib entgegenzuwirken. Abweichungen der Leberwerte von Grad 4 ist mit einer Unterbrechung der Behandlung, Dosisreduktion oder mit dem Abbruch der Behandlung sowohl von Cotellic als auch von Vemurafenib zu begegnen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Diarrhö

Fälle von Grad ≥3 und schwerwiegender Diarrhö wurden bei Patienten, die mit Cotellic behandelt wurden, berichtet. Diarrhö sollte mit Antidiarrhoika und unterstützenden Maßnahmen behandelt werden. Bei Diarrhö Grad ≥3, die trotz unterstützenden Maßnahmen auftritt, sollte die Behandlung mit Cotellic und Vemurafenib unterbrochen werden, bis eine Verbesserung auf Grad ≤1 vorliegt. Wenn eine Diarrhö Grad ≥3 wieder auftritt, sollte die Dosis von Cotellic und Vemurafenib reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Lactose-Intoleranz

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, kongenitalem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dies mit ihrem Arzt besprechen und gemeinsam eine Nutzen-Risiko-Abschätzung vornehmen.

Arzneimittelwechselwirkungen: CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren während der Behandlung mit Cotellic sollte vermieden werden. Vorsicht ist geboten, wenn moderate CYP3A4-Inhibitoren zusammen mit Cotellic angewendet werden. Wenn eine gleichzeitige Gabe von starken oder moderaten CYP3A4-Inhibitoren unvermeidlich ist, sollten die Patienten sorgfältig auf Neben-/Wechselwirkungen hin überwacht werden und, wenn klinisch angezeigt, Dosisanpassungen vorgenommen werden (siehe Tabelle 3-26 in Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

QT-Verlängerung

Falls die QTc-Zeit während der Behandlung 500 ms übersteigt, sind die Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation von Vemurafenib zu beachten.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Cobimetinib

CYP3A-Inhibitoren

Cobimetinib wird durch CYP3A metabolisiert und die AUC von Cobimetinib erhöhte sich bei gesunden Probanden in der Gegenwart eines starken CYP3A-Inhibitors (Itraconazol) ungefähr um das 7-Fache. Das Ausmaß der Wechselwirkung kann bei Patienten möglicherweise geringer sein.

Starke CYP3A4-Inhibitoren (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation): Während der Behandlung mit Cobimetinib sollte die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren vermieden werden. Starke CYP3A4-Inhibitoren umfassen, aber sind nicht auf diese beschränkt: Ritonavir, Cobicistat, Telaprevir, Lopinavir, Itraconazol, Voriconazol, Clarithromycin, Telithromycin, Posaconazol, Nefazodon und Grapefruitsaft. Wenn eine gleichzeitige Gabe von starken CYP3A4-Inhibitoren unvermeidlich ist, sollten die Patienten sorgfältig auf Neben-/Wechselwirkungen hin überwacht werden. Bei einer kurzzeitigen Anwendung (7 Tage oder weniger) von starken CYP3A4-Inhibitoren sollte eine Unterbrechung der Therapie mit Cobimetinib während der Behandlung mit dem Inhibitor in Betracht gezogen werden.

Moderate CYP3A4-Inhibitoren (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation): Vorsicht ist geboten, wenn Cobimetinib zusammen mit moderaten CYP3A4-Inhibitoren angewendet wird. Moderate CYP3A4-Inhibitoren umfassen, aber sind nicht auf diese beschränkt: Amiodaron, Erythromycin, Fluconazol, Miconazol, Diltiazem, Verapamil, Delavirdin, Amprenavir, Fosamprenavir und Imatinib. Wenn Cobimetinib gleichzeitig mit moderaten CYP3A4-

Inhibitoren angewendet wird, sollten die Patienten sorgfältig auf Neben-/Wechselwirkungen hin überwacht werden.

Schwache CYP3A4-Inhibitoren: Cobimetinib kann zusammen mit schwachen CYP3A4-Inhibitoren ohne Dosisanpassung angewendet werden.

CYP3A-Induktoren

Die gleichzeitige Gabe von Cobimetinib und einem starken CYP3A-Induktor wurde in klinischen Studien nicht untersucht, eine Verringerung der Exposition von Cobimetinib ist jedoch wahrscheinlich. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung von mäßigen und starken CYP3A-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Rifampicin, Phenytoin und Johanniskraut) vermieden werden. Alternative Wirkstoffe mit minimaler oder ohne CYP3A-Induktion sollten in Betracht gezogen werden. Da die Konzentrationen von Cobimetinib bei gleichzeitiger Verabreichung von mäßigen bis starken CYP3A-Induktoren vermutlich signifikant reduziert werden, kann die Wirksamkeit beim Patienten beeinträchtigt werden.

P-Glykoprotein-Inhibitoren

Cobimetinib ist ein Substrat des P-Glykoproteins (P-gp). Die gleichzeitige Verabreichung von P-gp-Inhibitoren, wie Cyclosporin und Verapamil, kann die Plasmakonzentration von Cobimetinib potenziell erhöhen.

Wirkungen von Cobimetinib auf andere Arzneimittel

CYP3A- und CYP2D6-Substrate

Eine klinische Studie zu Arzneimittelwechselwirkungen (DDI-Studie) mit Krebspatienten zeigte, dass sich die Plasmakonzentrationen von Midazolam (einem sensiblen CYP3A-Substrat) und Dextromethorphan (einem sensiblen CYP2D6-Substrat) in der Gegenwart von Cobimetinib nicht veränderten.

CYP1A2-Substrate

In vitro ist Cobimetinib ein potenzieller Induktor von CYP1A2 und kann daher die Exposition von Substraten dieses Enzyms, z. B. Theophyllin, verringern. Es wurden keine klinischen Arzneimittelwechselwirkungsstudien durchgeführt, um die klinische Relevanz dieser Erkenntnis zu bewerten.

BCRP-Substrate

In vitro ist Cobimetinib ein mäßiger Inhibitor des BCRPs (Breast Cancer Resistance Protein). Es wurden keine klinischen Arzneimittelwechselwirkungsstudien durchgeführt, um diesen Befund zu überprüfen, und eine klinisch relevante Inhibition des intestinalen BCRPs kann nicht ausgeschlossen werden.

Weitere antineoplastische Wirkstoffe

Vemurafenib

Es liegen bei Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom keine Hinweise über klinisch bedeutsame Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Cobimetinib und Vemurafenib vor und daher wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Wirkungen von Cobimetinib auf Arzneimittel-Transportsysteme

In-vitro-Studien zeigen, dass Cobimetinib zwar kein Substrat der Leber-Aufnahme-Transporter OATP1B1, OATP1B3 und OCT1 ist, es diese Transporter jedoch leicht hemmt. Die klinische Bedeutung dieser Befunde wurde nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Behandlung und mindestens drei Monate nach Behandlungsende mit Cotellic zwei wirksame Methoden der Empfängnisverhütung anzuwenden, wie z. B. ein Kondom oder eine andere Barrieremethode (mit Spermiziden, wenn verfügbar).

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Cotellic bei Schwangeren vor. Tierstudien haben Embryoletalität und Missbildungen des Fötus an den großen Gefäßen und am Schädel gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Cotellic 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.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Cobimetinib in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. 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 Cotellic abzubrechen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu Cobimetinib beim Menschen vor. Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Bewertung des Einflusses von Cobimetinib auf die Fertilität durchgeführt, aber es wurden unerwünschte Wirkungen an weiblichen Geschlechtsorganen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist unbekannt.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Cotellic hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei einigen Patienten, die im Rahmen klinischer Studien mit Cotellic behandelt wurden, wurden Sehstörungen berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation). Patienten sollten angewiesen werden, kein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, wenn Sehstörungen oder andere Nebenwirkungen auftreten, die ihre Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen.

Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird die in den relevanten Anhängen II B bis D zur Entscheidung der Europäischen Kommission beschriebenen Maßnahmen zur Sicherstellung der sicheren und wirksamen Anwendung des Arzneimittels umsetzen. Diese sind im Folgenden beschrieben:

Bei Cobimetinib handelt es sich um ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Risk-Management-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der vorliegende European Public Assessment Report (EPAR) enthält keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den

Mitgliedsstaaten umzusetzen sind. Somit ergeben sich daraus keine Anforderungen für Cobimetinib [2]

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities"), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Tabelle 3-28: Zusammenfassung der Risikominimierungsmaßnahmen

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Ophthalmologische Ereignisse im Zusammenhang mit seröser Retinopathie (z. B. Netzhautablösung)	SmPC: Hinweise zur Dosisreduktion und Beendigung der Behandlung sind in Tabelle 1 in Abschnitt 4.2 beschrieben. Beschrieben in Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und 4.8 (Nebenwirkungen): Bei Patienten, die über neue oder sich verschlechternde Sehstörungen berichten, wird eine augenärztliche Untersuchung empfohlen. Wenn eine seröse Retinopathie diagnostiziert wird, sollte die Behandlung mit Cotellic ausgesetzt werden bis sich die visuellen Symptome auf Grad ≤1 verbessern. Einer serösen Retinopathie kann mit einer Unterbrechung der Behandlung, einer Dosisreduktion oder mit dem Abbruch der Behandlung entgegengewirkt werden (siehe Tabelle 1 in Abschnitt 4.2). PL: In den Abschnitten 2 und 4 wird empfohlen den Arzt umgehend zu informieren, wenn der Patient Probleme mit den Augen hat.	Keine Maßnahmen vorgeschlagen
Linksventrikuläre Dysfunktion (einschließlich verringerte	SmPC: Hinweise zur Dosisreduktion und Beendigung	Keine Maßnahmen vorgeschlagen

Sicherheitsbedenken	**Routinemaßnahmen zur Risikominimierung**	**Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**
LVEF und Kardiomyopathie)	der Behandlung sind Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) beschrieben. Beschrieben in Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung): Die LVEF sollte vor Therapiebeginn bestimmt werden, um Ausgangswerte festzulegen; dann nach dem ersten Behandlungsmonat und mindestens alle 3 Monate oder wie klinisch indiziert bis zum Abbruch der Behandlung. Einem Absinken der LVEF-Ausgangswerte kann mit einer Unterbrechung der Behandlung, einer Dosisreduktion oder mit dem Abbruch der Behandlung entgegengewirkt werden (siehe Abschnitt 4.2). Beschrieben als eine selektierte ADR in Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) und die verminderte Auswurffraktion ist als häufige ADR in Tabelle 3 in Abschnitt 4.8 aufgeführt. PL: In den Abschnitten 2 und 4 wird empfohlen den Arzt umgehend zu informieren, wenn der Patient Probleme mit dem Herzen hat.	
Lichtempfindlichkeit	SmPC: Hinweise zur Dosisreduktion und Beendigung der Behandlung sind in Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) beschrieben. Beschrieben als eine selektierte ADR in Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) PL: In Abschnitt 4 wird empfohlen den Arzt zu informieren, wenn der Patient eine erhöhte Empfindlichkeit der Haut gegenüber Sonnenlicht bemerkt.	Keine Maßnahmen vorgeschlagen
Diarrhö	SmPC: Hinweise zur Dosisreduktion sind in Abschnitt 4.2 beschrieben. Beschrieben in Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung): Diarrhö sollte mit Antidiarrhoika und unterstützenden Maßnahmen behandelt werden. Bei Diarrhö Grad ≥3, die trotz unterstützenden Maßnahmen auftritt, sollte die Behandlung mit Cotellic und Vemurafenib unterbrochen werden, bis eine Verbesserung auf Grad ≤1 vorliegt. Wenn eine Diarrhö Grad ≥3 wieder auftritt, sollte die Dosis von Cotellic und	Keine Maßnahmen vorgeschlagen

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	Vemurafenib reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2). Als eine sehr häufige ADR in Tabelle 3 in Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) aufgeführt. PL: In den Abschnitten 2 und 4 wird empfohlen den Arzt umgehend zu informieren, wenn der Patient Durchfall bekommt und die Anweisungen des Arztes zu befolgen, um Durchfall vorzubeugen oder zu behandeln.	
Pneumonitis	SmPC: Als eine häufige ADR in Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) aufgeführt. PL: Als eine häufige Nebenwirkung in Abschnitt 4 (mögliche Nebenwirkungen) aufgeführt.	Keine Maßnahmen vorgeschlagen
Rhabdomyolyse	SmPC: Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung): Die Dosierung von Cotellic muss weder angepasst noch unterbrochen werden, um eine asymptomatische CK-Erhöhung zu behandeln. Beschrieben in Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen): Asymptomatisch erhöhte CK-Spiegel im Blut wurden mit einer höheren Häufigkeit im Cotellic plus Vemurafenib-Arm vs. Placebo plus Vemurafenib-Arm in der Studie GO28141 beobachtet (siehe Abschnitt 4.2).	Keine Maßnahmen vorgeschlagen
Schwerwiegende Hepatotoxizität	SmPC: Hinweise zur Dosisreduktion und Beendigung der Behandlung sind in Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) beschrieben. Beschrieben in Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung): Abweichungen der Leberwerte, insbesondere ein Anstieg der Alanin-Aminotransferase (ALT), der Aspartat-Aminotransferase (AST) und der alkalischen Phosphatase (ALP), wurden bei Patienten, die mit Cotellic in Kombination mit Vemurafenib behandelt wurden, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Abweichungen der Leberwerte müssen durch Labortests der Leberwerte vor Beginn der Kombinationsbehandlung und während der Behandlung monatlich oder, falls klinisch	Keine Maßnahmen vorgeschlagen

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	angezeigt, häufiger überprüft werden (siehe Abschnitt 4.2). Grad 3 Abweichungen der Leberwerte ist mit einer Unterbrechung der Behandlung oder einer Dosisreduktion von Vemurafenib entgegenzuwirken. Abweichungen der Leberwerte von Grad 4 ist mit einer Unterbrechung der Behandlung, Dosisreduktion oder mit dem Abbruch der Behandlung sowohl von Cotellic als auch von Vemurafenib zu begegnen (siehe Abschnitt 4.2). Beschrieben in Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen): Untersuchungen der Leberwerte sollten vor Beginn der Kombinationsbehandlung und während der Behandlung monatlich oder, falls klinisch indiziert, häufiger durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2). Tabelle 4 stellt die Häufigkeit der gemessenen Abweichungen der Leberwerte und erhöhte Creatinphosphokinase jeweils für alle Grade und Grad 3 – 4 dar.	
Beeinträchtigte weibliche Fertilität	SmPC: Verhütungsmaßnahmen sind in Abschnitt 4.6 beschrieben (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit): Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Behandlung und mindestens drei Monate nach Behandlungsende mit Cotellic zwei wirksame Methoden der Empfängnisverhütung anzuwenden, wie z. B. ein Kondom oder eine andere Barrieremethode (mit Spermiziden, wenn verfügbar). Präklinische Daten sind in Abschnitt 5.3 beschrieben (Präklinische Daten zur Sicherheit). PL: Abschnitt 2 enthält die Anweisung, dass Frauen im gebärfähigen Alter zwei effektive Methoden zur Verhütung anwenden und den Arzt umgehend informieren müssen, wenn sie während der Behandlung mit Cotellic oder innerhalb von drei Monaten nach der letzten Dosis schwanger wird. Es wird auch empfohlen den Arzt oder Apotheker zu fragen, wenn die Patientin vermutet schwanger zu sein oder beabsichtigt, schwanger zu werden.	Keine Maßnahmen vorgeschlagen
Teratogenität und Entwicklungstoxizität	SmPC: Verhütungsmaßnahmen sind in Abschnitt 4.6 beschrieben (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit): Frauen im gebärfähigen Alter sollten	Keine Maßnahmen vorgeschlagen

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	angewiesen werden, während der Behandlung und mindestens drei Monate nach Behandlungsende mit Cotellic zwei wirksame Methoden der Empfängnisverhütung anzuwenden, wie z. B. ein Kondom oder eine andere Barrieremethode (mit Spermiziden, wenn verfügbar). Abschnitt 4.6 enthält auch die folgende Aussage: Cotellic 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. Präklinische Daten sind in Abschnitt 5.3 beschrieben (Präklinische Daten zur Sicherheit). PL: Abschnitt 2 enthält die Anweisung, dass Frauen im gebärfähigen Alter zwei effektive Methoden zur Verhütung anwenden und den Arzt umgehend informieren müssen, wenn sie während der Behandlung mit Cotellic oder innerhalb von drei Monaten nach der letzten Dosis schwanger wird. Abschnitt 2 enthält die Aussage, dass Cotellic während einer Schwangerschaft nicht empfohlen ist und beim ungeborenen Kind zu dauerhaften Schäden oder Geburtsfehlern führen könnte. In dem Abschnitt wird auch empfohlen den Arzt oder Apotheker zu fragen, wenn die Patientin vermutet schwanger zu sein oder beabsichtigt, schwanger zu werden.	
Langzeitsicherheit	SmPC: keine	Keine Maßnahmen vorgeschlagen
Sicherheit bei Patienten mit mittleren und schweren Leberfunktionsstörungen	SmPC: Hinweise zur Dosisreduktion und Beendigung der Behandlung bei Leberfunktionsstörungen und Abweichungen der Leberwerte sind in Tabelle 1 in Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) beschrieben. Abschnitt 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften): Es liegen keine pharmakokinetischen Daten über Patienten mit Leberfunktionsstörung vor. PL: In Abschnitt 2 ist empfohlen vor der Einnahme von Cotellic mit dem Arzt, dem Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal zu sprechen, wenn der Patient Probleme mit der Leber hat.	Keine Maßnahmen vorgeschlagen

Sicherheitsbedenken	**Routinemaßnahmen zur Risikominimierung**	**Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**
Sicherheit bei Patienten mit kardialer Beeinträchtigung (einschließlich kongestiver Herzinsuffizienz, aktuell instabiler Angina oder linksventrikulärer Auswurffraktion <50%)	SmPC: Hinweise zur Dosisreduktion und Beendigung der Behandlung bei linksventrikulärer Dysfunktion sind in Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung) beschrieben. Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) beschreibt die linksventrikuläre Dysfunktion und führt aus: Patienten mit LVEF-Ausgangswerten, die entweder unter dem unteren Normalwert (LLN=Lower Limit of Normal) oder unter 50% lagen, wurden nicht untersucht. PL: In Abschnitt 2 ist empfohlen vor der Einnahme von Cotellic mit dem Arzt, dem Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal zu sprechen, wenn der Patient Probleme mit dem Herzen hat.	Keine Maßnahmen vorgeschlagen
Sicherheit bei Patienten mit vorbestehender retinaler Pathologie oder Risikofaktoren für eine retinalen Venenverschluss	SmPC: keine PL: In Abschnitt 2 ist empfohlen vor der Anwendung Einnahme von Cotellic mit dem Arzt, dem Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal zu sprechen, wenn der Patient ein Probleme mit den Augen hat.	Keine Maßnahmen vorgeschlagen
Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit ZNS-Beteiligung	SmPC: Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung): Die Sicherheit und Wirksamkeit der Kombination von Cotellic und Vemurafenib wurde bei Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom mit Hirnmetastasen bisher nicht untersucht. Abschnitt 5.1 (Pharmakodynamische Eigenschaften): Es liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Cotellic in Kombination mit Vemurafenib bei Patienten mit Metastasen im Zentralnervensystem oder bei Patienten mit einem nicht-kutanem malignen Melanom vor.	Keine Maßnahmen vorgeschlagen
Arzneimittelwechselwirkungen mit CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6	SmPC: keine	Keine Maßnahmen vorgeschlagen

Sicherheitsbedenken	**Routinemaßnahmen zur Risikominimierung**	**Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**
Anwendung bei Patienten <18 Jahre	SmPC: Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung): Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cotellic bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Abschnitt 5.2 (Pharmakokinetische Eigenschaften): Es wurden keine Studien zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Cobimetinib bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt.	Keine Maßnahmen vorgeschlagen
Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit	SmPC: Verhütungsmaßnahmen sind in Abschnitt 4.6 beschrieben (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit): Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Behandlung und mindestens drei Monate nach Behandlungsende mit Cotellic zwei wirksame Methoden der Empfängnisverhütung anzuwenden, wie z. B. ein Kondom oder eine andere Barrieremethode (mit Spermiziden, wenn verfügbar). Abschnitt 4.6 enthält auch die folgende Aussage: Cotellic 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. Es ist nicht bekannt, ob Cobimetinib in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. 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 Cotellic abzubrechen. Präklinische Daten sind in Abschnitt 5.3 beschrieben (Präklinische Daten zur Sicherheit). PL: Abschnitt 2 enthält die Anweisung, dass Frauen im gebärfähigen Alter zwei effektive Methoden zur Verhütung anwenden und den Arzt umgehend informieren müssen, wenn sie während der Behandlung mit Cotellic oder innerhalb von drei Monaten nach der letzten Dosis schwanger wird. Abschnitt 2 enthält die Aussage, dass Cotellic während einer Schwangerschaft nicht empfohlen ist und beim ungeborenen Kind zu	Keine Maßnahmen vorgeschlagen

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	dauerhaften Schäden oder Geburtsfehlern führen könnte. In dem Abschnitt wird auch empfohlen den Arzt oder Apotheker zu fragen, wenn die Patientin vermutet schwanger zu sein oder beabsichtigt, schwanger zu werden.	
ADR: Unerwünschte Arzneimittelwirkung, ALP: Alkalische Phosphatase, ALT: Alanin-Aminotransferase, AST: Aspartat-Aminotransferase, CK: Kreatinphosphokinase, LLN: Unterer Normalwert, LVEF: Links ventrikuläre Ejektionsfraktion, PL: Packungsbeilage, SmPC: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Hinsichtlich der qualitätsgesicherten Anwendung von Cobimetinib ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Den Informationen in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 liegen folgende Dokumente zugrunde: Anhang I und II des (deutschen) EPAR Product Information [2], Risk-Management-Plan (EU-RMP) [3], EPAR Assessment Report [4] und die Fachinformation Cobimetinib [1].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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] European Medicines Agency (EMA). EPAR - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Cotellic (Cobimetinib). Stand: November 2015.
[3] F. Hoffmann-La Roche Ltd. The EU Risk Management Plan for Cobimetinib / Cotellic®. 2015.
[4] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP assessment report Cotellic - Procedure No. EMEA/H/C/003960/0000. EMA/CHMP/571586/20152015.