

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Diana Lüttner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8

10623 Berlin

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin
Tel.: 030 27876089-0
Fax: 030 27876089-18
info@dgho.de

5. April 2016

Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cobimetinib

veröffentlicht am 15. März 2016

Vorgangsnummer 2015-12-15-D-196

IQWiG Bericht Nr. 375

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Cobimetinib (Cotellic®)
 - A Monotherapie
 - A4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 - A4. 2. Studien
 - A4. 3. Endpunkte
 - A4. 3. 1. Mortalität
 - A4. 3. 2. Morbidität
 - A4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit
 - A4. 3. 2. 2. Remissionsrate
 - A4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 - A4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
 - A4. 4. Bericht des IQWiG
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Das Verfahren zu Cobimetinib (Cotellic®) ist die zweite frühe Nutzenbewertung eines MEK-Inhibitors zur zielgerichteten Therapie von Patienten mit *BRAF-V600*-positivem, fortgeschrittenem Melanom. Cobimetinib wurde im Dezember 2015 von der EMA zur Kombinationstherapie mit Vemurafenib zugelassen. Der G-BA hat die Vemurafenib-Monotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Der pharmazeutische Unternehmer sieht aufgrund der vorgelegten Daten den Beleg für einen beträchtlichen, das IQWiG den Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Unsere Anmerkungen sind:

- Die Monotherapie mit Vemurafenib oder Dabrafenib ist als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet. Optimal wäre der Vergleich mit Dabrafenib+Trametinib, da dies der aktuellen klinischen Entscheidungssituation entspricht. Ebenfalls zum Vergleich geeignet ist die Immuntherapie mit Ipilimumab, Nivolumab oder Pembrolizumab.
- Die Kombination Vemurafenib+Cobimetinib führt zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Durch eine höhere Rate von Patienten im Kontrollarm, die nach Progress mit Ipilimumab behandelt wurden, wird der Effekt der Kombinationstherapie auf die Gesamtüberlebenszeit möglicherweise unterschätzt.
- Die Kombination Vemurafenib+Cobimetinib führt zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und zur Steigerung der Remissionsrate. Methodisches Problem ist eine unterschiedliche Erhebung des Krankheitsprogresses im Studienprotokoll und im Dossier.
- Die Kombination Vemurafenib+Cobimetinib hat einen positiven Einfluss auf Parameter der Lebensqualität wie Schmerzen und Fatigue, einen negativen Einfluss auf Diarrhoe.
- Gehäuft auftretende Nebenwirkungen der Kombination sind gastrointestinal sowie ein Anstieg von Transaminasen und Kreatinkinase.

Der Zusatznutzen von Cobimetinib in der Kombinationstherapie liegt in der klinisch relevanten Verzögerung der Resistenzentwicklung gegenüber der Monotherapie mit BRAF-Inhibitoren. Verhindert wird die Resistenzentwicklung nicht.

Im indirekten Vergleich erscheint die Kombination Vemurafenib+Cobimetinib der bereits zugelassenen Kombination Dabrafenib+Trametinib etwa äquieffektiv.

Die Kombinationstherapie ist der neue Standard bei Patienten mit *BRAF-V600*-Mutationen. Die langfristige Positionierung in der Sequenztherapie mit den neuen Immuntherapeutika ist offen.

2. Einleitung

Das Melanom gehört in Deutschland zu den malignen Erkrankungen mit der höchsten Inzidenzsteigerung. Für das Jahr 2014 wurden 19.700 neue Erkrankungsfälle erwartet [1]. Die Inzidenz ist in westlichen Industrienationen seit den 1980ern kontinuierlich gestiegen, in Deutschland zusätzlich sprunghaft um etwa 20% bei Einführung der ärztlichen Früherkennungsuntersuchung zum Hautkrebs im Jahr 2008. Das mittlere Erkrankungsalter beim Melanom liegt für Frauen bei 59, für Männer bei 66 Jahren. Bei Frauen zwischen 20 und 30 Jahren ist das Melanom in Deutschland der häufigste maligne Tumor [2]

Bei lokal begrenzten Melanomen ist der Behandlungsanspruch kurativ, in der fortgeschrittenen und metastasierten Behandlungsanspruch palliativ. Vor der Einführung der neuen Medikamente lag die mittlere Überlebenszeit bei 6-12 Monaten. Standard war die Chemotherapie mit Dacarbazin. Diese Situation hat sich durch die Einführung der neuen Arzneimittel grundlegend geändert. Heute stehen zusätzlich folgende Arzneimittel zur Verfügung:

- BRAF Inhibitor bei *BRAF-V600*-Mutation

- Vemurafenib
- Dabrafenib
- MEK Inhibitor bei *BRAF-V600*-Mutation
 - Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib
 - Trametinib
 - Trametinib in Kombination mit Dabrafenib
- Immunologischer Checkpoint-Modulator
 - Ipilimumab
 - Nivolumab
 - Pembrolizumab

3. Stand des Wissens

Bei 45-50% der Patienten mit metastasiertem Melanom ist eine *BRAF-V600*-Mutation mit Aktivierung des MAPK-Signalübertragungswegs nachweisbar. Die orale Therapie mit einem der zielgerichteten BRAF-Inhibitoren Dabrafenib oder Vemurafenib führt bei etwa 50% der Patienten zu einer Remission, gefolgt von einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Chemotherapie mit Dacarbazin.

Eine alternative Strategie zur Blockade des aktivierten MAPK-Signalübertragungswegs ist die Inhibition von MEK (Mitogen-activated protein kinase (MAPK)/extracellular signal-regulated kinase (ERK)). Am weitesten entwickelt in der klinischen Forschung des Melanoms sind Cometinib und Cobimetinib.

Bisher publizierte Ergebnisse randomisierter Studien zur Wirksamkeit von MEK-Inhibitoren in Mono- oder Kombinationstherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1: MEK-Inhibitoren bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom

Erstautor / Jahr	Patienten- gruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)
Flaherty, [3] Dossier	Erstlinie, <i>BRAF</i> mu- tiert	Dacarbazin	Trametinib	322	8 vs 22 p = 0,01	1,5 vs 4,9 0,42 p < 0,0001	11,3 vs 15,6 n. s.
Flaherty, [4]	Erstlinie <i>BRAF</i> mu- tiert	Dabrafenib	Dabrafenib + Trametinib	162	54 vs 76 p = 0,03	5,8 vs 9,4 0,39 p < 0,001	20,2 vs 23,8 n. s.
Larkin, 2014 [5] update	Erstlinie <i>BRAF</i> mu- tiert	Vemurafenib	Vemurafenib + Cobimetinib	495	45 vs 68 p < 0,0001	6,2 vs 9,9 0,51 p < 0,001	17,4 vs 22,3 0,70 p = 0,005
Long, [6] COMBI-d	Erstlinie <i>BRAF</i> mu- tiert	Dabrafenib	Dabrafenib + Trametinib	423	53 vs 69 p = 0,0014	8,8 vs 11,0 0,67 p = 0,0004	18,7 vs 25,1 0,71 p = 0,011
Robert, [7]	Erstlinie	Vemurafenib	Dabrafenib +	704	51 vs 64	7,3 vs 11,4	18,0 vs 25,6

COMBI-v	BRAF mutiert		Trametinib			0,56	0,66
					p = 0,0006	p < 0,001	p < 0,001

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ ÜLR – Überlebensrate nach 12 Monaten, in %; ⁷ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie;**

4. Dossier und Bewertung von Cobimetinib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Bei Orientierung an der aktuellen, klinischen Entscheidungssituation für Patienten mit metastasiertem Melanom und Nachweis einer *BRAF-V600*-Mutation sind folgende Vergleichstherapien möglich:

- BRAF-Inhibitor Monotherapie: Dabrafenib oder Vemurafenib
- BRAF- / MEK-Inhibitor Kombinationstherapie: Dabrafenib+Trametinib
- Immuntherapie: Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab

Der G-BA hat sich für die Vemurafenib-Monotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie entschieden.

4. 2. Studien

Grundlage der Nutzenbewertung ist coBRIM (GO28141), eine internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie bei 495 Patienten mit bisher unbehandeltem, metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem, nicht resektablem Melanom. An der Studie nahmen auch deutsche Zentren teil. Switching vom Kontroll- in den Cobimetinib-Arm war im Protokoll nicht vorgesehen. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [5].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation und war einer der sekundären Endpunkte der Studie coBRIM. Die Kombination Vemurafenib/Cobimetinib führte zu einer Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit um 4,9 Monate (Hazard Ratio 0,70; p=0,005). Switching (Crossover) nach Progress war im Protokoll nicht vorgesehen. Die Daten des Dossiers zeigen, dass nur wenige Patienten nach Progress eine MEK-Inhibitor-haltige Therapie erhielten.

Allerdings zeigte diese Analyse auch, dass deutlich mehr Patienten im Placebo-Arm eine nachfolgende Immuntherapie mit Ipilimumab erhielten (33,5 vs 23,5%). Da Ipilimumab zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit führen kann, wird der Effekt von Cobimetinib auf die Mortalität in der vorliegenden Auswertung möglicherweise unterschätzt.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie, vom Untersucher festgestellte Überleben war primärer Endpunkt von coBRIM. Dabei wurde die mediane, progressionsfreie Überlebenszeit durch Cobimetinib um 3,7 Monate verlängert (Hazard Ratio 0,51; p<0,001).

Dem Dossier liegt die von der Independent Review Facility festgestellte, progressionsfreie Überlebenszeit zugrunde. Dabei ergibt sich eine Verlängerung der medianen, progressionsfreien Überlebenszeit von 5,3 Monaten (Hazard Ratio 5,9 Monate; $p=0,0003$).

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Remissionsrate unter Vemurafenib/Cobimetinib liegt mit 68 vs 45% signifikant höher als unter der Vemurafenib-Monotherapie ($p<0,0001$), siehe Tabelle 1.

4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Parameter der Lebensqualität und des Patient-Reported Outcome wurden mittels der Fragebögen EORTC-QLQ C30 und EQ-5D VAS erhoben. Die Rücklaufquoten lagen bis einschl. des 8. Therapiezyklus bei 69,6 – 87,5%.

Bei Auswertung von EORTC-QLQ C30 ergeben sich für die Kombinationstherapie bessere Werte für Schlaflosigkeit, Fatigue, Schmerz sowie für die Verschlechterung der körperlichen und sozialen Funktionen. Schlechter sind die Werte für Diarrhoe, siehe Kapitel Nebenwirkungen.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4, die in coBRIM unter Vemurafenib+Cobimetinib häufiger als im Vemurafenib-Arm auftraten, waren Diarrhoe (6%), Anstieg von GOT (8%) und von GPT (11%). Nebenwirkungen im Grad 1/2 waren Retinopathie, Photosensibilität, Übelkeit/Erbrechen und Erhöhung der Kreatinkinase. Letztere ist ein Substanzklasseneffekt der MEK-Inhibitoren.

Seltener traten Plattenepithelkarzinome der Haut, Keratoakanthome, Alopezie und Arthralgien auf.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich und umfangreich. Die unterschiedliche Erhebung des Endpunktes progressionsfreies Überleben im Studienprotokoll und im Dossier wird nicht thematisiert.

Auffällig ist im Vergleich zum Bericht zu Trametinib, dass sich der dort berechnete Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen der Kombinationstherapie nur bei Frauen im Cobimetinib-Bericht nicht findet. Das deutet daraufhin, dass es sich hier beim Trametinib-Verfahren möglicherweise nicht um eine biologisch fundierte Geschlechtsdifferenz bei der Wirksamkeit des MEK-Inhibitors sondern um ein methodisches Problem handelte.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Die Kombinationstherapie Vemurafenib+Cobimetinib ist wirksamer als die Vemurafenib-Monotherapie in Bezug auf das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben, die Remissionsrate und einige belastende Nebenwirkungen. Besondere Nebenwirkungen der BRAF-/MEK-Inhibition sind gastrointestinale Nebenwirkungen, Erhöhung von Transaminasen und CK.

6. Literatur (nach Erstellung der Konsensversion)

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2009 - 2010, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2013. http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf

2. Hilgendorf I, Borchmann P, Heußner P, et al.: Heranwachsende und junge Erwachsene (AYA, Adolescents and Young Adults). Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Januar 2016. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/heranwachsende-und-junge-erwachsene-aya>
3. Flaherty KT, Robert C, Hersey P et al.: Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med 364: 2507-2516, 2011. DOI: [10.1056/NEJMoa1203421](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1203421)
4. Flaherty KT, Infante JR, Daud A et al.: Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with V600 mutations. N Engl J Med 367:1694-1703, 2012. DOI: [10.1056/NEJMoa1210093](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1210093)
5. Larkin J, Ascierto PA, Dreno B et al.: Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med 371:1867-1876, 2014. DOI: [10.1056/NEJMoa1408868](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408868)
6. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H et al.: Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet 386:444-451, 2015. DOI: [10.1016/S0140-6736\(15\)60898-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60898-4)
7. Robert C, Karaszweska B, Schachter J et al.: Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. N Engl J Med 372:30-39, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1412690](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412690)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. B. Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. P. Brossart (Universitätsklinikum Bonn), Dr. M. Fluck (Fachklinik Hornheide, Münster), Prof. Dr. U. Keilholz (Charité Comprehensive Cancer Center, Universitätsmedizin Berlin) und Prof. Dr. A. Mackensen (Universitätsklinikum Erlangen) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüttner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand