



(20417) Cotellic, Roche Pharma (Schweiz) AG

Befristete Neuaufnahme in die Spezialitätenliste per 1. Mai 2016

1 Zulassung Swissmedic

Cotellic wurde von Swissmedic per 24. August 2015 mit folgender Indikation zugelassen:
Cotellic ist in Kombination mit Zelboraf zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit BRAF-V600-Mutation indiziert.

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Die Wirksamkeit der Kombination von Cobimetinib und Vemurafenib bei Patienten mit einer nachgewiesenen BRAF-V600-Mutation wurde in den folgenden pivotalen Studien aufgezeigt:

Die **CoBRIM Studie** ist eine internationale, in 135 Zentren durchgeführte, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie mit 495 Patienten (J. Larkin et al. N Engl J Med. 2014; 371(20):1867-76).

Die Patienten erhielten entweder eine kontinuierliche Gabe von Vemurafenib 960mg zweimal täglich in Kombination mit einer einmal täglichen Gabe Cobimetinib 60mg an 21 aufeinanderfolgenden Tagen, gefolgt von einer 7-tägigen Pause (21/7), oder sie wurden in den Kontrollarm randomisiert, wo sie kontinuierlich zweimal täglich 960mg Vemurafenib in Kombination mit Placebo an 21 von 28 Tagen erhielten.

Das mediane progressionsfreie Überleben konnte laut Prüfärzten von 6.2 Monaten auf 9.9 Monate verlängert werden.

Die finale OS-Analyse wird durchgeführt, sobald 385 Ereignisse vorliegen. Bei der ersten Interimsanalyse im Mai 2014 waren 51 Patienten (20.6%) im Kontrollarm und 34 Patienten (13.8%) im experimentellen Arm verstorben.

Das unabhängige Prüfkomitee kommt zum Ergebnis, dass das mediane progressionsfreie Überleben von 6.0 Monaten auf 11.3 Monate verlängert wird.

Die objektive Ansprechrates war im Kombinationsarm mit 68% signifikant höher als im Vemurafenib Vergleichsarm, wo die Ansprechrates 45% betrug.

Im Rahmen der Zulassungsstudie wurden auch Lebensqualitätsdaten ermittelt. Die Erhebung zeigt, dass für die Mehrheit der Patienten mit Cotellic bezüglich Schmerzen (7%), Müdigkeit (9%), soziale Funktionsfähigkeit (11%) und Schlaflosigkeit (16%) Verbesserungen erzielt werden.

Bei der **BRIM7 Studie** handelt es sich um eine open-label, multizentrische Phase-Ib-Studie mit zwei Stufen, einer Dosisescalationsstufe und einer Kohorten-Expansionsstufe mit 129 Patienten (A. Ribas et al. Lancet Oncol. 2014; 15(9):954-65). Die Dosisescalationsphase wurde konzipiert, um die optimale Dosis und das optimale Therapieschema der Kombinationstherapie von Vemurafenib mit Cobimetinib zu identifizieren.

Die Patienten erhielten kontinuierlich zweimal täglich 720 mg oder 960 mg Vemurafenib in Kombination mit einer einmal täglichen Cobimetinib Gabe von 60 mg - 100 mg, welche in einem 28 Tage Zyklus in einem der folgenden Therapieschemen verabreicht wurde:

- Gabe an 14 Tagen, gefolgt von einer 14-tägigen Medikamentenpause (14/14).
- Gabe an 21 aufeinanderfolgenden Tagen, gefolgt von einer 7-tägigen Medikamentenpause (21/7).
- Kontinuierliche tägliche Gabe ohne medikamenten-freie Zeit (28/0).

Es wurde eine optimale Dosierung von täglich 60 mg (= 3 Tabletten) während 21 Tagen, gefolgt von 7 Tagen Pause ermittelt. Die Studie zeigte eine Tumorschrumpfung für die Patienten mit metast. BRAF-

mutierten Melanom, welche keine vorgängige BRAF-Inhibitor Therapie erhalten hatten. Zudem kam es bei 10% dieser Patienten zu einer kompletten Rückbildung (Complete Response) des Tumors. Das Tumor-ansprechen wurde durchschnittlich nach 1.4 Monaten festgestellt. Das progressionsfreie Überleben lag bei durchschnittlich 13.7 Monaten. In dem Beobachtungszeitraum der Studie starben weniger als 20% der Patienten welche keine vorgängige BRAF-Inhibitor-Therapie erhalten hatten.

Aufgrund der fehlenden OS-Daten gilt das Kriterium der Wirksamkeit nur befristet als erfüllt.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Sicherheit / Verträglichkeit

Die Sicherheit von Cotellic in Kombination mit Zelboraf wurde bei 254 Patienten mit fortgeschrittenem BRAF-V600-mutiertem Melanom in der CoBRIM-Studie untersucht.

Die mediane Dauer bis zum Eintreten erster unerwünschter Ereignisse vom Grad ≥ 3 betrug in dem mit Cotellic plus Zelboraf behandelten Arm 0,5 Monate, verglichen mit 0,8 Monaten in dem mit dem Placebo plus Zelboraf behandelten Arm. Die wesentlichsten Nebenwirkungen von Vemurafenib waren in der Phase-III-Studie Arthralgien, Hautprobleme, Photosensitivität und Neubildungen von gutartigen aber auch bösartigen Hautläsionen wie viralen Papillomen, Keratoakanthomen und spinozellulären Karzinomen. Die wesentlichsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) bei mit der Kombination behandelten Patienten, waren bei Vemurafenib-naiven Patienten, Durchfall, Müdigkeit, Photosensitivität, abnorme Leberenzymwerte, Übelkeit und Gelenkschmerzen. Einige UAW traten vermehrt in der Kombinationstherapie auf, wie die transiente seröse Retinopathie und gastrointestinale Störungen (Durchfall, Übelkeit und Erbrechen), Photosensitivität, sowie abnorme Leberenzymwerte und erhöhte Kreatinkinase-Blutspiegel. Andere UAW traten hingegen unter der Kombinationstherapie seltener auf. Dazu zählten Keratoakanthome, Plattenepithelkarzinome, Haarausfall und Arthralgien. Cobimetinib wird von CYP3A umgesetzt, und der AUC-Wert von Cobimetinib erhöht sich bei gesunden Probanden in Gegenwart eines starken CYP3A-Inhibitors um etwa das 7-fache.

Dosisstärken / Packungsgrössen / Dosierung

Die Dosierung beträgt täglich 60mg (=3 Tabletten) während 21 Tagen, gefolgt von 7 Tagen Pause. Es werden Packungen mit 63 Filmtabletten à 20mg angeboten, welche somit einen Monatsbedarf (28 Tage) abdecken.

Medizinischer Bedarf

Trotz der grossen Behandlungsfortschritte mit der Einführung der BRAF-Inhibitoren (Vemurafenib, Dabrafenib) bzw. des Immuntherapeutikums (Ipilimumab), welche in den letzten 4 Jahren erzielt wurden, besteht in der Therapie des metastasierten Melanoms weiterhin ein Verbesserungspotential. Das derzeitige mediane Überleben der Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, eingeschlossen jener mit BRAF V600 Mutation, liegt bei ca. 10-18 Monate. Insbesondere für die Melanome mit einer BRAF V600 Mutation besteht ein Bedarf an verbesserten Therapiemöglichkeiten, da diese unbehandelt mit einer schlechteren Überlebensprognose assoziiert werden und eher jüngere Patienten betroffen sind.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG beurteilt die Wirtschaftlichkeit von Arzneimitteln in der Regel aufgrund des Vergleichs mit dem Preis der Referenzländer (Auslandpreisvergleich [APV]) sowie aufgrund des Vergleichs mit dem Preis und der Wirksamkeit anderer Arzneimittel (Therapeutischer Quervergleich [TQV]). Nach Artikel 71 der Verordnung vom 27. Juni 1995 über die Krankenversicherung (KVV; SR 832.102) veröffentlicht das BAG keine Informationen bezüglich des APV.

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit einer Limitierung:
In Kombination mit Zelboraf zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit BRAF-V600-Mutation. Nur bis zur Progression der Krankheit. Die Behandlung bedarf der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.
Die Firma Roche Pharma (Schweiz) AG vergütet nach Aufforderung durch denjenigen Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf die Kombination von Zelboraf und Cotellic dem Krankenversicherer für jede bezogene Cotellic Packung (=Indikator für einen Behandlungszyklus) den Betrag von Fr. 3'581.40.
- Aufgrund des Preisvergleiches der Kombinationstherapie mit Zelboraf auf der Grundlage der Therapiekosten von Zelboraf zum bisherigen FAP von Fr. 2'290.60 und Therapiekosten von Fr. 61'676.00 für 6.2 Monate und Therapiekosten von Fr. 98'482.71 über 9.9 Monate.
- Mit der Auflage eines Rückvergütungsmodells (vgl. Limitatio).
- Befristet bis am 30. April 2018.
- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
63 Filmtabletten, 20 mg	Fr. 6'143.81	Fr. 6'543.40