



(20417) COTELLIC, Roche Pharma (Schweiz) AG

Erneute befristete Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Oktober 2020

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

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

COTELLIC ist ein oraler, niedermolekularer, allosterischer Inhibitor von MEK1/2 und wirkt dadurch der über den MAPK-Signalweg induzierten pro-mitogenen und onkogenen Aktivität entgegen. Die Kombination aus Vemurafenib (ZELBORAF) und Cobimetinib (COTELLIC) zielt gleichzeitig auf BRAF und auf MEK ab und hemmt dadurch eine Reaktivierung des MAPK-Signalwegs durch MEK1/2, woraus potentiell eine stärkere Hemmung des Signalwegs, stärkere Tumorzell-Apoptose und besseres Tumorsprechen, als bei alleiniger Gabe von Vemurafenib, resultieren.

In dieser Indikation eingesetzte Arzneimitteltherapien

- Checkpoint-Inhibitor-Therapie (PD-1 Inhibitor als Monotherapie oder in Kombination mit PD1+CTLA-4 Antikörpertherapie): Pembrolizumab, Nivolumab (beide anti-PD-1), Ipilimumab (anti-CTLA-4).
- Kombinationstherapien zur BRAF-/MEK-Inhibition beim nicht-resezierbaren oder metastasierten BRAFV600-mutierten Melanom.

Der Stellenwert von BRAF/MEK-Inhibitoren ist in den NCCN-Guidelines, der 2018 aufdatierten S3-Leitlinie sowie den neusten ESMO Guidelines verankert.

Gemäss Expertengutachten haben BRAF/MEK-Inhibitoren weiterhin eine Bedeutung in der Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms, auch wenn immuntherapeutische Massnahmen häufiger eingesetzt werden. In der Schweiz sind drei Kombinationsbehandlungen zugelassen: Vemurafenib und Cobimetinib, Dabrafenib und Trametinib sowie Encorafenib und Binimetinib.

Studie 1

Die coBRIM Studie ist eine multizentrische (135 Zentren in 19 Ländern), randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von COTELLIC (Cobimetinib) in Kombination mit ZELBORAF (Vemurafenib) im Vergleich zur Anwendung von ZELBORAF plus Placebo (Ascierto, Paolo A., et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. The Lancet Oncology 17.9 (2016): 1248-1260).

495 vorgängig unbehandelte BRAF-V600-Mutation-positive Patienten (Alter \geq 18 Jahre) mit inoperablem, nicht resezierbarem (Stadium IIIc) oder metastasiertem Melanom (Stadium IV) wurden in die Studie eingeschlossen.

Nach Bestätigung einer BRAF-V600-Mutation wurden die Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom randomisiert und erhielten entweder:

- a. Placebo einmal täglich an Tag 1 bis 21 jedes 28-tägigen Behandlungszyklus und Vemurafenib zweimal täglich 960 mg an Tag 1 bis 28 (n=248)
- b. Cobimetinib einmal täglich 60 mg an Tag 1 bis 21 jedes 28-tägigen Behandlungszyklus und Vemurafenib zweimal täglich 960 mg an Tag 1 bis 28 (n=247).

Der primäre Endpunkt war das vom Studienarzt beurteilte progressionsfreie Überleben (Progression-Free Survival, PFS). Der mediane Follow-up der Patienten betrug 14.2 Monate (Datenschnitt 16. Januar 2015). Das mediane PFS im Prüfarm mit COTELLIC und ZELBORAF betrug 12.3 Monate (95 % KI: 9.5 bis 13.4) im Vergleich zu 7.2 Monaten

(95 % KI: 5.6 bis 7.5) im Kontrollarm mit Placebo und ZELBORAF (HR 0.58 (95 % KI: 0.46 bis 0.72); $p < 0.0001$).

Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren u.a. Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) und Rate des objektiven Ansprechens (Objective Response Rate, ORR):

Die finale OS-Analyse wurde zum Stichtag 28. August 2015 durchgeführt als 255 Studienteilnehmer verstorben waren (n=114 [46.2 %] im Prüfarm mit COTELLIC und ZELBORAF; n=141 [56.9 %] im Kontrollarm mit Placebo und ZELBORAF). Der mediane Follow-up der Patienten betrug 18.5 Monate. Das mediane OS betrug im Prüfarm mit COTELLIC und ZELBORAF 22.3 Monate (95 % KI: 20.3 – k.A) im Vergleich zu 17.4 Monaten (95%KI: 15.0 bis 19.8) im Kontrollarm mit Placebo und ZELBORAF (HR 0.70 (95 % KI: 0.55 bis 0.90); $p=0.005$).

Die bestätigte ORR betrug im Prüfarm mit COTELLIC und ZELBORAF 69.6 % (95 % KI: 63.5 % bis 75.3 %) im Vergleich zu 50 % (95 % KI: 43.6 % bis 56.4 %) im Kontrollarm mit Placebo und ZELBORAF (Datenschnitt 16. Januar 2015).

Im Rahmen der Zulassungsstudie wurden auch Lebensqualitätsdaten (EORTC QLQ-C30 Fragebogen) ermittelt. Die Erhebung zeigt, dass mit COTELLIC bezüglich Schmerzen (7 %), Müdigkeit (9 %), soziale Funktionsfähigkeit (11 %) und Schlaflosigkeit (16 %) Verbesserungen erzielt werden.

In einem 4 Jahres-Follow-up lag die Überlebensrate in der COTELLIC + ZELBORAF-Gruppe bei 34.7 % gegenüber 29.2 % in der Kontrollgruppe:

Landmark OS, % (95% CI)

	C+V	P+V
1-year	74.5 (68.9–80.1)	63.8 (57.6–70.0)
2-year	49.0 (42.5–55.6)	39.0 (32.7–45.4)
3-year	38.5 (32.1–44.9)	31.1 (25.0–37.2)
4-year	34.7 (28.4–41.0)	29.2 (23.1–35.2)

Studie 2

Die BRIM-7 ist eine open-label, multizentrische Phase-Ib-Studie mit zwei Stufen, einer Dosisescalationsstufe und einer Kohorten-Expansionsstufe (Daud A. et al. Extended 5-Year Follow-up Results of a Phase 1b Study (BRIM7) of Cobimetinib Combined With Vemurafenib in BRAFV600-Mutated Melanoma; Poster 14th International Congress of the Society for Melanoma Research, October 18-21, 2017). Die Dosisescalationsphase wurde konzipiert, um die optimale Dosis und das optimale Therapieschema der Kombinationstherapie von ZELBORAF mit COTELLIC zu identifizieren.

In dieser Studie wurden 129 Patienten mit COTELLIC und ZELBORAF behandelt. Davon waren 63 nicht mit einer BRAF-Inhibitor-Therapie vorbehandelt (BRAFi) und bei 66 war es unter einer ZELBORAF-Vorbehandlung zu einem Fortschreiten der Krankheit gekommen. Innerhalb des BRAFi-naiven Patientenkollektivs (n= 63) hatten 20 Patienten (32 %) vorgängig eine systemische Therapie erhalten. Im sekundären Endpunkt betrug bei den BRAFi-naiven Patienten (n= 63) die objektive Ansprechrates (OR) 87.3 %. Das mediane PFS betrug 13.8 Monate. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren lag das mediane Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) bei 31.8 Monaten.

Sicherheit / Verträglichkeit

Die Sicherheit von COTELLIC in Kombination mit Vemurafenib wurde in der Studie CoBRIM bei 247 Patienten mit fortgeschrittenem mutiertem BRAF-V600-Melanom untersucht. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten von unerwünschten Ereignissen von Grad ≥ 3 lag bei 0.6 Monaten im COTELLIC plus Vemurafenib-Arm vs. 0.8 Monaten im Placebo plus Vemurafenib-Arm. In der Studie 1 waren die häufigsten Nebenwirkungen ($> 20\%$), die mit einer höheren Häufigkeit im COTELLIC plus Vemurafenib-Arm beobachtet wurden, Diarrhö, Ausschlag, Übelkeit, Fieber, Lichtempfindlichkeitsreaktion, erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, erhöhte Kreatinphosphokinase im Blutspiegel und Erbrechen. Die häufigsten Nebenwirkungen ($> 20\%$), die mit einer höheren Häufigkeit im Placebo plus Vemurafenib-Arm beobachtet wurden, waren Arthralgie, Alopezie und Hyperkeratose. Müdigkeit wurde in beiden Armen mit einer ähnlichen Häufigkeit beobachtet. Schwere unerwünschte Nebenwirkungen wurden bei 92 Patienten (37 %) im COTELLIC plus Vemurafenib-Arm beobachtet resp. bei 69 Patienten (28 %) im Placebo plus Vemurafenib-Arm. Pyrexie (6 Patienten; 2 %) und Dehydrierung (5 Patienten; 2 %) waren die häufigsten schweren unerwünschten Nebenwirkungen im COTELLIC plus Vemurafenib-Arm.

Medizinische Leitlinien

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Version 3.1, Juli 2018:

Medikamentöse Therapie im Stadium IV: „Bei BRAF-V600-Mutation soll eine Therapie mit einem BRAF-Inhibitor in Kombination mit einem MEK-Inhibitor oder eine Checkpoint-Inhibitor-Therapie (PD-1 Monotherapie oder PD1+CTLA-4 Antikörpertherapie) durchgeführt werden.

Aktuell liegen keine Daten zur besten sequentiellen Therapie von BRAF/MEK-Inhibitoren und Checkpoint-Inhibitoren vor.“ Empfehlungsgrad: A, Level of Evidence: 1b

ESMO: R. Dummer et. al, Cutaneous melanoma: Clinical Practice Guidelines Annals of Oncology 26 (Supplement 5): v126–v132, 2015

Treatment of systemic metastatic disease (stage IV)

“New therapeutic strategies, such as immunotherapy, that utilise antibodies that bind to checkpoint inhibitors of T-cell activation, have demonstrated impressive efficacy. CTLA-4 blocking agents like ipilimumab, the anti PD-1 antibodies, such as nivolumab and pembrolizumab, as well as selective BRAF inhibitors, such as vemurafenib, encorafenib and dabrafenib (used alone and/or in combination with MEK inhibitors like binimetinib, cobimetinib and trametinib), have demonstrated impressive anti-tumour activity. Therefore, immunotherapy and kinase inhibitors are the backbone of systemic therapy. Chemotherapy is considered a second-line or bridging treatment option.”

“The recommendations for first-line treatment of metastatic disease are under debate. Reasonable approaches include anti-PD1 therapies and, for BRAF-mutated melanomas, combinations of BRAF inhibitors with MEK inhibitors. BRAFi/MEKi inhibitor combos offer high response rates (70%) and rapid response induction associated with symptom control, with a progression-free survival (PFS) of ~12 months. Anti-PD1 therapy, and to a lesser extent ipilimumab, offer lower response rates in the range, but many responses are durable.”

“There are no mature data to guide decision making regarding the sequencing of checkpoint inhibitors and kinase-inhibitor combinations, in patients with BRAF-mutant metastatic melanoma. Emerging data suggest that BRAF inhibition is effective following immunotherapy, and checkpoint inhibitors are still effective in patients who have progressed on kinase-inhibitor therapy.”

Uptodate

For patients with BRAF V600 mutant melanoma, the optimal sequencing of immunotherapy or molecularly targeted therapy as initial systemic treatment is evolving. In most patients, our general approach

is to use immunotherapy as initial therapy, rather than molecularly targeted therapies, because of the ability of immunotherapy to provide long-term treatment-free survival.

When immunotherapy is indicated in this situation, checkpoint inhibition with nivolumab plus ipilimumab, rather than an anti-PD-1 antibody alone, is the preferred option for patients who are presumed to be able to tolerate the potential toxicity of the combination regimen.

For patients with a BRAF V600 mutation who were initially treated with an anti-PD1 antibody-based regimen and whose disease can no longer be controlled with immunotherapy, we recommend targeted therapy against the MAPK pathway with a combination of BRAF plus MEK inhibition (dabrafenib plus trametinib or vemurafenib plus cobimetinib) rather than chemotherapy (Grade 1B).

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Es liegen keine direkten vergleichenden Studien vor. Aufgrund der Studien der bisher zugelassenen BRAF-/MEK-Inhibitor-Kombinationen kann davon ausgegangen werden, dass die Wirksamkeit vergleichbar ist.

Uptodate

In a majority of patients with BRAF V600 mutation-positive melanoma, BRAF inhibition produces rapid tumor regression. The addition of MEK inhibition reduces resistance and decreases toxicity seen with single-agent BRAF inhibition. This approach has not been directly compared with immunotherapy.

Inwiefern bei der Behandlung des nicht resezierbaren, metastasierten Melanoms dem Einsatz der Immuntherapie oder dem Einsatz von zielgerichteten Therapien der Vorzug zu geben ist, ist Gegenstand laufender, direktvergleichender prospektiver Studien (Ziel: Bestimmung der besten Therapiesequenz). Explorative Analysen wurden zu dieser Frage publiziert: Ugurel S et al, Survival of patients with advanced metastatic melanoma: The impact of MAP kinase pathway inhibition and immune checkpoint inhibition - Update 2019, in: Eur J Cancer 2020 Mar 13; 130: In first-line therapy, the averaged 3-year OS proportions were 41.3 % for BRAF plus MEK inhibition, 49.9 % for PD-1 inhibition, and 58.4 % for CTLA-4 plus PD-1 inhibition. Comparison of the mean PFS and OS curves of kinase inhibition and checkpoint blockade revealed a superiority of combined BRAF plus MEK inhibition within the first 12 months, later changing to a superiority of PD-1 blockers alone or in combination with CTLA-4 blockade. In second-line or higher, BRAF plus MEK inhibition was superior to anti-PD-1 monotherapy throughout the first three years; averaged 3-year OS proportions were 42.4 % for BRAF plus MEK inhibition, and 40.1 % for PD-1 inhibition.

Abschliessende Angaben zum Vergleich zwischen Checkpoint-Inhibitoren und BRAF+MEK-Inhibitoren können noch keine gemacht werden.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

In der pivotalen Phase III Studie CoBRIM betrug das mediane PFS im Prüfarm mit COTELLIC plus ZELBORAF 12.3 Monate (95 % KI: 9.5 bis 13.4) im Vergleich zu 7.2 Monaten im ZELBORAF-Arm. Das Gesamtüberleben (OS) wurde mit der Kombination gegenüber der Monotherapie um 4.9 Monate (22.3 Monate vs. 17.4 Monate; p=0.005) verlängert. In einem 4 Jahres-Follow-up lag die Überlebensrate in der Kombinations-Gruppe bei 34.7 % gegenüber 29.2 % in der Kontrollgruppe.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Die empfohlene Dosierung beträgt einmal täglich 60 mg (3 Tabletten zu 20 mg) an 21 aufeinander folgenden Tagen (Tag 1 bis 21 - Behandlungsphase). Darauf folgt eine 7-tägige Pause (Tag 22 bis 28 - Behandlungspause). Es ergibt sich einen 28-Tage-Zyklus (21 + 7). Es werden Packungen mit 63 Filmtabletten zu 20 mg angeboten, welche somit einen Behandlungszyklus von 28 Tagen abdecken. Die Behandlung mit COTELLIC sollte bis zur Progression der Erkrankung bzw. bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortgeführt werden.

Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden

EMA

The clinical benefit of cobimetinib plus vemurafenib has been demonstrated with a prolongation of PFS of approximately 5 months in locally advanced or metastatic malignant melanoma. This is considered clinically relevant for the patient. [...] The safety of cobimetinib plus vemurafenib is considered acceptable and manageable. In addition, the percentage of patients with cutaneous squamous cell carcinoma (cuSCC) and keratoacanthoma appeared to be lower than that observed with vemurafenib treatment. The risk and the actual occurrence of cuSCC is an important additive burden for patients. Therefore the decreased incidence of such squamous cell carcinoma is considered a benefit of the combination therapy.

Beurteilung ausländischer Institute

Deutschland (Gemeinsamer Bundesausschuss, G-BA): Cobimetinib (2. Juni 2016):

Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Vemurafenib. [Basierend auf den Daten der Studie 1 coBRIM].

Frankreich (HAS): Commission de la Transparence : cobimetinib. Avis 16 mars 2016:

« Place de COTELLIC (cobimetinib) dans la stratégie thérapeutique: COTELLIC (cobimetinib) en association au vemurafenib, est un traitement de première intention dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique et porteurs de la mutation BRAF V600 au même titre que l'association trametinib/dabrafenib. [...] Au même titre que MEKINIST en association au dabrafenib, COTELLIC (cobimetinib) en association au vemurafenib apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique du mélanome non résectable ou métastatique muté BRAF V600 ».

Medizinischer Bedarf

Es besteht ein medizinischer Bedarf für wirksame Therapien für Patienten mit BRAF-Mutation und nicht resezierbarer oder metastasierter Erkrankung, da diese unbehandelt mit einer schlechten Überlebensprognose assoziiert wird.

Die optimale Therapiesequenz zwischen Checkpoint-Inhibitoren und BRAF/MEK-Inhibitor ist nicht abschliessend geklärt.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Aufgrund eines Preismodells können keine näheren Angaben zur Wirtschaftlichkeit (zum APV, zum TQV und zum Innovationszuschlag) offengelegt werden.

Das Arzneimittel ist zu folgenden Preisen wirtschaftlich:

	FAP	PP
63 Filmtabletten, 20 mg	Fr. 5'473.17	Fr. 5'856.00

- 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 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) einen festgelegten Prozentsatz auf den Fabrikabgabepreis jeder COTELLIC Packung zurück. Die Roche Pharma (Schweiz) AG gibt dem Krankenversicherer die Höhe der Rückvergütung bekannt. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden.“

5 Die Aufnahme ist befristet bis zum 30. August 2023.