



(20417) COTELLIC, Roche Pharma (Schweiz) AG

Befristete Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Juli 2018

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:

Studie 1 – CoBRIM, GO28141 – 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.

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. 495 vorgängig unbehandelte BRAF-V600-Mutation-positive Patienten (Alter ≥ 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 495 eingeschlossenen Patienten randomisiert und erhielten entweder Placebo einmal täglich an Tag 1 bis 21 jedes 28-tägigen Behandlungszyklus und Vemurafenib zweimal täglich 960mg an Tag 1 bis 28 (n=248) oder Cobimetinib einmal täglich 60mg an Tag 1 bis 21 jedes 28-tägigen Behandlungszyklus und Vemurafenib zweimal täglich 960mg an Tag 1 bis 28 (n=247).

Im primären Endpunkt wurde das vom Studienarzt beurteilte progressionsfreie Überleben (Progression-Free Survival, PFS) untersucht. 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 Wirksamkeitseindpunkte 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 50.0% (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 für die Mehrheit der Patienten mit COTELLIC bezüglich Schmerzen (7%), Müdigkeit (9%), soziale Funktionsfähigkeit (11%) und Schlaflosigkeit (16%) Verbesserungen erzielt werden. Diese nicht publizierten Poster-Daten (Poster ASCO 2015) waren bei der SL-Aufnahme von COTELLIC bereits bekannt und wurden nicht aktualisiert.

Studie 2 – (BRIM-7, NO25395) – 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, Brisbane, Australia

Die BRIM-7 ist eine open-label, multizentrische Phase-Ib-Studie mit zwei Stufen, einer Dosisescalationsstufe und einer Kohorten-Expansionsstufe. 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-naïven Patientenkollektivs (n= 63) hatten 20 Patienten (32%) vorgängig eine systemische Therapie erhalten. Im sekundären Endpunkt betrug bei den BRAFi-naïven Patienten (n= 63) die objektive Ansprechrate (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 (Datenschnitt 10. Juli 2017).

Sicherheit/Verträglichkeit

Die Sicherheit von COTELLIC in Kombination mit Vemurafenib wurde in der Studie 1 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 Creatinphosphokinase 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.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen erfüllt:

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

Die empfohlene Dosierung beträgt einmal täglich 60mg (entspricht 3 Tabletten zu 20mg) 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 20mg 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.

Medizinischer Bedarf

Trotz der grossen Behandlungsfortschritte mit der Einführung der BRAF-Inhibitoren (Vemurafenib, Dabrafenib) bzw. verschiedener Immuntherapeutika (Nivolumab/Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab), besteht in der Therapie des metastasierten Melanoms weiterhin ein grosses Verbesserungspotential. Das derzeitige mediane Überleben der Patienten mit fortgeschrittenem Melanom, eingeschlossen jener mit BRAF V600 Mutation, liegt bei etwa 10-22 Monate. Insbesondere für die Melanome mit

einer BRAF V600 Mutation besteht ein hoher Bedarf an verbesserten Therapiemöglichkeiten, da diese unbehandelt mit einer besonders schlechteren Überlebensprognose assoziiert werden und eher jüngere Personen betroffen sind.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

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) einen Prozentsatz von 55.59% auf den Fabrikabgabepreis jeder Cotellic Packung. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückvergütung soll in der Regel innerhalb von 3 Monaten nach Verabreichung erfolgen.“*
- Aufgrund des Preisvergleiches mit der Kombinationstherapie MEKINIST/TAFINLAR auf der Grundlage der Therapiekosten pro 30 Tage unter Berücksichtigung des zum Zeitpunkt der Beurteilung gültigen Rückvergütungsmodelles für MEKINIST/TAFINLAR. Mit einer Rückvergütung auf das entsprechende Preisniveau (vgl. Limitierung).
- Unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleichs (APV-Niveau = Fr. 5'769.45), dem die durchschnittlichen Fabrikabgabepreise folgender Referenzländer zu Grunde liegen: DK, DE, NL, GB, SE, BE, FR und AT. Es galten die folgenden Wechselkurse: 1 DKK = Fr. 0.1494, 1 GBP = Fr. 1.27, 1 EUR = Fr. 1.11, 1 SEK = Fr. 0.1153.
- Ohne Innovationszuschlag.
- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	GTIN	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
Filmtabl 20 mg, 63 Stk.	7680656200011	Fr. 5'769.45	Fr. 6'159.70

5 Die Aufnahme ist befristet bis zum 30. Juni 2020.