

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Cobimetinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.12.2015 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Cobimetinib im Vergleich zu Vemurafenib als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation. Der Wirkstoff ist in Kombination mit Vemurafenib zugelassen.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

#### Ergebnisse

##### *Studienpool und Studiencharakteristika*

In die Nutzenbewertung wurde die Studie coBRIM eingeschlossen. Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, aktiv kontrollierte Studie zum Vergleich von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib (Kombinationsarm) und Vemurafenib.

In die Studie wurden erwachsene Patienten mit histologisch gesichertem nicht resezierbarem (Stadium IIIc) oder metastasiertem (Stadium IV) Melanom und nachgewiesener BRAF-V600-Mutation eingeschlossen. Die Patienten durften keine vorangegangene systemische Krebstherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben. Ein Therapiewechsel vom Vemurafenib- in den Kombinationsarm war nicht erlaubt. Alle Patienten hatten die Möglichkeit, nach einer Krankheitsprogression eine andere Therapie zu beginnen.

Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE).

##### *Verzerrungspotenzial*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie coBRIM als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde als niedrig eingestuft. Für die Endpunkte aus den Bereichen Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde das Verzerrungspotenzial aufgrund des hohen Anteils an fehlenden Werten in der Auswertung (> 10 %) als potenziell hoch eingestuft. Für die Endpunkte aus dem Bereich

Nebenwirkungen lag aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten bei potenziell informativer Zensierung ebenfalls ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

## ***Ergebnisse***

### *Mortalität*

Die Behandlung mit Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib ergab eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Vemurafenib. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### *Morbidität*

#### ▪ Symptomatik

Die Morbidität der Patienten wurde mit den Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30 (EORTC QLQ-C30) erfasst.

Für den Endpunkt **Schmerzen** zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) von Hedges' g lag dabei nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von  $-0,2$ . Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Zusätzlich zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Daraus ergibt sich für Patienten, die jünger als 65 Jahre sind, ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen; für ältere Patienten ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Subgruppe nicht belegt.

Für den Endpunkt **Schlaflosigkeit** zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib. Das 95 %-KI von Hedges' g lag dabei nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von  $-0,2$ . Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Schlaflosigkeit kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Für den Endpunkt **Diarrhö** zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib. Das 95 %-KI von Hedges' g lag dabei vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von  $0,2$ . Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Es ergibt sich für den Endpunkt Diarrhö ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für den Endpunkt **Übelkeit und Erbrechen** zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib. Das 95 %-KI von Hedges' g lag dabei nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Es ergibt sich für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen beziehungsweise geringeren Nutzen von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Für die Endpunkte **Dyspnoe, Fatigue, Appetitverlust und Verstopfung** zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

- Gesundheitszustand

Bei dem Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des Fragebogens European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D), zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib. Das 95 %-KI von Hedges' g lag dabei nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Es ergibt sich für den Endpunkt Gesundheitszustand kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

- Funktionsskalen

Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels der Funktionsskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.

Für alle 6 untersuchten Funktionsskalen (globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion) zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

#### *Nebenwirkungen*

- SUE und Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Cobimetinib in Kombination

mit Vemurafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

- schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad  $\geq 3$ )

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib und zusätzlich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Grad der Metastasierung.

Für Patienten, die ein Metastasierungsstadium IIIc, M1a oder M1b aufwiesen, ergab sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib; für Patienten mit Metastasierungsstadium M1c ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Subgruppe nicht belegt.

- spezifische UE

Für den Endpunkt **Lichtempfindlichkeitsreaktion** zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib und zusätzlich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Grad der Metastasierung.

Für Patienten mit Metastasierungsstadium M1c ergab sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib; für Patienten, die ein Metastasierungsstadium IIIc, M1a oder M1b aufwiesen, ergab sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Subgruppe nicht belegt.

Für die Endpunkte **Alopezie** und **Hyperkeratose** zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib. Für diese Endpunkte ergibt sich trotz des hohen Verzerrungspotenzials jeweils ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib. Die Ergebnis-sicherheit wird für die beiden Endpunkte nicht herabgestuft, da deutlich mehr Ereignisse im kürzer beobachteten Vemurafenibarm auftraten und somit nicht davon auszugehen ist, dass die beobachtete Effektrichtung allein aufgrund einer Verzerrung auftritt.

Für die Endpunkte **Diarrhö**, **Übelkeit**, **Erbrechen** und **seröse Retinopathie / Netzhautablösung** zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib. Für die Endpunkte Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Cobimetinib. Für den Endpunkt seröse Retinopathie / Netzhautablösung ergibt sich trotz des hohen Verzerrungspotenzials ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Cobimetinib. Aufgrund der Größe des Effekts, der sich nicht allein durch die unterschiedlichen Beobachtungszeiten

und potenziell informativen Zensierungen erklären lässt, kann für dieses Ergebnis von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden.

- weitere spezifische UE (gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen [einschl. Zysten und Polypen])

Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten in den beiden Studienarmen und dem Fehlen von Überlebenszeitanalysen für diesen Endpunkt wurde eine qualitative Interpretation auf Basis naiver Proportionen vorgenommen. Insgesamt traten deutlich mehr Ereignisse im kürzer beobachteten Vemurafenibarm auf, sodass nicht davon auszugehen ist, dass die beobachtete Effektrichtung (zugunsten von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib) allein aufgrund einer Verzerrung auftritt. Auf Basis dieser qualitativen Betrachtung lässt sich ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib ableiten.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Cobimetinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Es gibt Hinweise auf einen Zusatznutzen beziehungsweise einen geringeren Schaden von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib in der Gesamtpopulation für die Endpunkte Gesamtüberleben, gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), Alopezie sowie Hyperkeratose. Für Patienten < 65 Jahre zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cobimetinib im Kombination mit Vemurafenib für den Endpunkt Schmerzen. Ein Hinweis beziehungsweise Anhaltspunkte für einen geringeren Nutzen beziehungsweise höheren Schaden zeigen sich in der Gesamtpopulation für die Endpunkte Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen sowie seröse Retinopathie / Netzhautablösung. Darüber hinaus liegen jeweils Anhaltspunkte für einen höheren Schaden für Patienten mit Metastasierungsstadium IIIc, M1a und M1b für den Endpunkt schwere UE (UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und für Patienten mit Metastasierungsstadium M1c für den Endpunkt Lichtempfindlichkeitsreaktion vor.

In der Gesamtschau verbleiben beträchtliche positive und beträchtliche negative Effekte. Die Ergebnissicherheit der positiven Effekte ist dabei höher als die der negativen Effekte. In der Abwägung werden die beträchtlichen positiven Effekte durch die negativen Effekte nicht aufgehoben, aber in ihrem Ausmaß herabgestuft.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib.

Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Cobimetinib.

Tabelle 2: Cobimetinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation <sup>b</sup>	Vemurafenib	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b: Laut Fachinformation ist die kombinierte Gabe von Cobimetinib und Vemurafenib für Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation zugelassen – ohne Einschränkung einer Vorbehandlung [3]. Die Studienpopulation der eingeschlossenen Studie zur Bewertung des Zusatznutzens (ausschließlich nicht vorbehandelte Patienten) deckt somit das Anwendungsgebiet nicht vollständig ab. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patienten übertragen werden können, die bereits eine Therapie des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben.  BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.