

## Melanom: Cobimetinib – Hinweis auf geringen Zusatznutzen

Cobimetinib (Cotellic<sup>®</sup>) ist seit November 2015 in Kombination mit Vemurafenib zur Behandlung von fortgeschrittenem schwarzem Hautkrebs zugelassen, und zwar bei Erwachsenen mit metastasiertem oder nicht mehr operablem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation. Daher hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt zu prüfen, ob Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie – Vemurafenib allein – einen Zusatznutzen hat.

Das IQWiG fand für mehrere patientenrelevante Endpunkte positive wie negative Effekte, die einander jedoch nicht ganz aufheben: Es verbleibt ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen der neuen Wirkstoffkombination gegenüber einer Vemurafenib-Monotherapie.

### **Wirkstoffe hemmen Enzyme des MAP-Kinase-Signalwegs**

Bei ungefähr der Hälfte aller Melanome ist das Gen für das Enzym BRAF mutiert, das zum MAP-Kinase-Signalweg gehört und in seiner veränderten Form zu einer übermäßigen Zellvermehrung beiträgt. Wirkstoffe wie Vemurafenib hemmen die Aktivität der mutierten Kinase BRAF. Allerdings bilden viele Melanome nach einiger Zeit Resistenzen aus; sie umgehen die Bremse im MAP-Kinase-Weg. Dieses Risiko soll durch den Einsatz eines zweiten Inhibitors verringert werden, der an einer anderen Stelle ansetzt: Cobimetinib hemmt das Enzym MEK, das BRAF im Signalweg nachgeschaltet ist.

### **Bewertung auf Basis der Zulassungsstudie**

Der Hersteller führt in seinem Dossier die für die Zulassung maßgebliche Studie coBRIM an, in der Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib direkt mit Vemurafenib verglichen wurde. Die patientenrelevanten Endpunkte der randomisierten, doppelblinden Studie waren das Gesamtüberleben, die Symptomatik, der Gesundheitszustand, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse. Für die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse wurde das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

### **Vorteile beim Gesamtüberleben und weiteren Endpunkten**

Im Kombinationsarm der Studie überlebten die Teilnehmer signifikant länger als im Vemurafenib-Arm: ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Cobimetinib plus Vemurafenib. Darüber hinaus gibt es Hinweise auf einen geringeren Schaden der Kombination gegenüber der Monotherapie mit Vemurafenib für drei Endpunkte aus der Kategorie unerwünschte Ereignisse, nämlich Neubildungen, Alopezie und Hyperkeratose. Bei Patienten unter 65 Jahren gibt

es zudem einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen in der Kategorie Morbidität, nämlich weniger Schmerzen.

### **Zugleich mehrere Nachteile**

Dem stehen aber Hinweise auf respektive Anhaltspunkte für einen höheren Schaden gegenüber. Bei Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen und seröser Retinopathie/Netzhautablösung gilt dies für die Gesamtpopulation. Die Anhaltspunkte für einen höheren Schaden bei den schweren unerwünschten Ereignissen und beim unerwünschten Ereignis Lichtempfindlichkeitsreaktion beschränken sich dagegen auf Betroffene mit bestimmten Metastasierungsstadien.

Die Ergebnissicherheit ist bei den Vorteilen, insbesondere beim Gesamtüberleben, größer als bei den Nachteilen. Daher heben die beträchtlichen negativen Effekte die beträchtlichen positiven Effekte nicht auf, sondern führen nur zu einer Herabstufung ihres Ausmaßes. In der Gesamtschau ergibt sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen der Kombination Cobimetinib plus Vemurafenib gegenüber einer Vemurafenib-Monotherapie.

### **G-BA beschließt über Ausmaß des Zusatznutzens**

Diese Dossierbewertung ist Teil der frühen Nutzenbewertung gemäß Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG), die der G-BA verantwortet. Nach Publikation der Dossierbewertung führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch und fasst einen abschließenden Beschluss über das Ausmaß des Zusatznutzens.

*Quelle: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*