

IQWiG-Berichte – Nr. 375

**Cobimetinib –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A15-52
Version: 1.0
Stand: 11.03.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Cobimetinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

01.12.2015

Interne Auftragsnummer:

A15-52

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Markus Böhm, Universitätsklinikum Münster, Klinik für Dermatologie und Venerologie, Münster

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Lisa Schell
- Catharina Brockhaus
- Wolfram Groß
- Miriam Luhn
- Siw Waffenschmidt
- Beate Wieseler
- Natalia Wolfram
- Min Zhou

Schlagwörter: Cobimetinib, Melanom, Nutzenbewertung

Keywords: Cobimetinib, Melanoma, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	9
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	9
2.3.1 Eingeschlossene Studien	9
2.3.2 Studiencharakteristika	10
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	21
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	21
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	23
2.4.3 Ergebnisse	25
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	35
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	39
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	39
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	44
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	46
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	48
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	48
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	48
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	48
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	48
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	51
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	51
2.7.2.3.2 Studienpool	52
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53

2.7.2.4.1	Studiendesign und Population.....	53
2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial	54
2.7.2.4.3	Ergebnisse	55
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	61
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	62
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	62
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	62
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	62
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	63
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	64
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	64
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	64
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	64
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	64
3	Kosten der Therapie	65
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	65
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	65
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	65
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	65
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	67
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	67
3.2.1	Behandlungsdauer	67
3.2.2	Verbrauch	67
3.2.3	Kosten.....	68
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	68
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	68
3.2.6	Versorgungsanteile	68
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	68

4	Zusammenfassung der Dossierbewertung	69
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	69
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	69
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	69
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	70
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	70
5	Literatur	72
	Anhang A – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (3. Datenschnitt)	76
	Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen	77
	Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	85

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Cobimetinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
Tabelle 3: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib	9
Tabelle 4: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib	11
Tabelle 5: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib	13
Tabelle 6: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib	15
Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib	17
Tabelle 8: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib	19
Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib	21
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib	23
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib	24
Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib	25
Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidität: Symptomatik, mittlere Veränderung bis Zyklus 8, MMRM) – RCT, direkter Vergleich: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib	26
Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität: Gesundheitszustand, mittlere Veränderung bis Zyklus 8, MMRM) – RCT, direkter Vergleich: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib	27
Tabelle 15: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität, mittlere Veränderung bis Zyklus 8, MMRM) – RCT, direkter Vergleich: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib	28
Tabelle 16: Ergebnisse (Nebenwirkungen: Zeit bis zum ersten Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib	29
Tabelle 17: Ergebnisse (häufige UE mit potenziell bedeutsamen Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen, naive Proportionen) – RCT, direkter Vergleich: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib	30
Tabelle 18: Subgruppen (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib	36
Tabelle 19: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib	37

Tabelle 20: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib	41
Tabelle 21: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib im Vergleich zu Vemurafenib	45
Tabelle 22: Cobimetinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	46
Tabelle 23: Cobimetinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	69
Tabelle 24: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	69
Tabelle 25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	70
Tabelle 26: Häufige UE ($\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib	77
Tabelle 27: Häufige SUE ($\geq 1\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib	80
Tabelle 28: Häufige Therapieabbrüche wegen UE ($\geq 1\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib	82
Tabelle 29: Häufige UE mit CTCAE-Grad 3–4 oder 5 ($\geq 2\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib	83

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Übersicht über vorliegende Endpunkte zu den 4 Datenschnitten der Studie coBRIM.....	16
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (3. Datenschnitt) – RCT, direkter Vergleich: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib.....	76

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AEGT	Adverse Event Grouped Terms
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BRAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktatdehydrogenase
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	gemischtes Modell mit wiederholten Messungen
PFS	Progression free Survival (progressionsfreies Überleben)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core-30
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (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.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

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 ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 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 ≥ 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 ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation ^b	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.

2.2 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.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Cobimetinib (Stand zum 13.11.2015)
- bibliografische Recherche zu Cobimetinib (letzte Suche am 11.11.2015)
- Suche in Studienregistern zu Cobimetinib (letzte Suche am 11.11.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Cobimetinib (letzte Suche am 17.12.2015).

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurde die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 3: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
GO28141 (coBRIM) ^b	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
b: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit der Kurzbezeichnung genannt.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib im Vergleich zu Vemurafenib besteht aus der Studie coBRIM (GO28141) und stimmt mit dem des pU überein. Nachfolgend wird die Studie mit coBRIM bezeichnet.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 4 und Tabelle 5 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 4: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
coBRIM	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene (≥ 18 Jahre), nicht vorbehandelte ^b Patienten mit histologisch gesichertem nicht resezierbarem (Stadium IIIc ^c) oder metastasiertem (Stadium IV ^c) Melanom und nachgewiesener BRAF-V600-Mutation; ECOG-PS 0 oder 1	Cobimetinib + Vemurafenib (N = 247) Placebo + Vemurafenib (N = 248)	Screening: innerhalb 28 Tage vor Therapiebeginn Behandlung: bis zur Progression, Tod, Auftreten unzumutbarer Toxizität oder Rücknahme der Einwilligungserklärung Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal (für den Endpunkt Gesamtüberleben) bis zum Tod	133 Zentren in 19 Ländern in Australien und Neuseeland, Europa, Israel, Nordamerika, Russland 01/2013–laufend Datenschnitte: ▪ 1. Datenschnitt: 09.05.2014 ^d ▪ 2. Datenschnitt: 19.09.2014 ^e ▪ 3. Datenschnitt: 16.01.2015 ^f ▪ 4. Datenschnitt: 28.08.2015 ^g	primär: progressionsfreies Überleben sekundär: Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib

(Fortsetzung)

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.

b: Gemäß den Einschlusskriterien der Studie durften die Patienten nicht mit einer systemischen Krebstherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms (Stadium IIIc und IV) vorbehandelt sein. Vorherige Therapie in der adjuvanten Situation (Therapielinie vor dem fortgeschrittenen Stadium) einschließlich einer Immuntherapie war erlaubt.

c: gemäß AJCC-Klassifikation [4]

d: finale Analyse zum Endpunkt PFS (geplant nach ungefähr 206 Ereignissen) sowie Interimsanalyse zum Endpunkt Gesamtüberleben

e: zusätzliche Sicherheitsanalyse auf Anfrage der FDA

f: zusätzliche Wirksamkeitsanalyse auf Anfrage der EMA

g: Finale Analyse zum Endpunkt Gesamtüberleben (Amendment 5 des Protokolls vom 24.02.2015): geplant nach Erreichen von 250 Todesfällen, durchgeführt nach 255 tatsächlich eingetretenen Todesfällen; ursprünglich war geplant, eine Interimsanalyse nach Erreichen von 256 Todesfällen und die finale Analyse nach Erreichen von 385 Todesfällen durchzuführen.

AJCC: American Joint Committee on Cancer; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration; N: Anzahl randomisierter Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Tabelle 5: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib

Studie	Intervention	Vergleich	Vor- und Begleitmedikation
coBRIM	Tag 1–21: Cobimetinib 60 mg 1-mal/Tag, oral + Vemurafenib 960 mg 2-mal/Tag, oral Tag 22–28: Vemurafenib 960 mg 2-mal/Tag, oral Dosisanpassungen bzw. Therapieunterbrechungen oder -verzögerungen aufgrund von Unverträglichkeit waren bei beiden Wirkstoffen erlaubt ^a . Dosisreduktionen unter 480 mg Vemurafenib 2-mal/Tag oder unter 20 mg Cobimetinib 1-mal/Tag waren nicht erlaubt.	Tag 1–21: Vemurafenib 960 mg 2-mal/Tag, oral + Placebo für Cobimetinib Tag 22–28: Vemurafenib 960 mg 2-mal/Tag, oral	Vorbehandlung^b: <ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Vorbehandlung mit systemischen Krebstherapien (frühere Behandlung in der adjuvanten Situation einschließlich einer Immuntherapie war erlaubt^c) ▪ keine Vorbehandlung mit einem RAF-Inhibitor oder einem MEK-Inhibitor Begleitbehandlung: erlaubte Begleitbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antiemetika und Antidiarrhoika durften nicht prophylaktisch vor der ersten Gabe der Studienmedikation gegeben werden, bei späteren Gaben waren diese jedoch erlaubt. Eine Erhaltungstherapie durfte fortgeführt werden. ▪ Schmerzmedikamente durften gemäß lokaler Praxis gegeben werden nicht erlaubte Begleitbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapien zur Behandlung von fortgeschrittenem Melanom einschließlich Chemotherapie, Strahlentherapie, Immuntherapie oder andere Prüfpräparate ▪ palliative Radiotherapie innerhalb 14 Tage vor Gabe der Studienmedikation ▪ Johanniskraut
a: Bei Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung einer Substanz war eine Fortsetzung der Behandlung mit der anderen Substanz möglich. Eine einmal reduzierte Dosis durfte nicht wieder erhöht werden. b: vorherige Behandlung der fortgeschrittenen Erkrankung (Stadium IIIc und IV) c: insgesamt 9,7 % der Patienten haben eine adjuvante Therapie erhalten MEK: Mitogen-activated extracellular signal-regulated Kinase; RAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Studiendesign

Bei der Studie coBRIM handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, aktiv kontrollierte Studie zum Vergleich von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib 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. Für die Teilnahme waren nicht vorbehandelte Patienten ohne aktive Metastasen des Zentralnervensystems (siehe Abschnitt 2.7.2.4.1) und in einem guten allgemeinen Zustand (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG) ≤ 1) geeignet.

Die Patienten durften keine vorangegangene systemische Krebstherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms (Stadium IIIc oder Stadium IV) erhalten haben. Eine vorherige adjuvante Therapie einschließlich einer Immuntherapie war erlaubt. Laut Fachinformation [3] ist die Gabe von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib für Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation zugelassen, eine Einschränkung bezüglich der Vorbehandlung besteht nicht. Die Studienpopulation (ausschließlich nicht vorbehandelte Patienten) deckt somit das Anwendungsgebiet nicht vollständig ab. Es bleibt unklar, ob die in der Studie beobachteten Effekte auf Patienten übertragen werden können, die bereits eine Therapie des fortgeschrittenen Stadiums erhalten haben (siehe Abschnitt 2.7.2.4.1).

Es wurden 495 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, 247 Patienten in den Kombinationsarm (Cobimetinib + Vemurafenib) und 248 Patienten in den Vemurafenibarm. Stratifizierungsfaktoren waren dabei die geografische Region (Nordamerika / Europa / Australien, Neuseeland und andere) und der Grad der Metastasierung (M1c / IIIc, M1a und M1b) zu Studienbeginn.

Die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe Cobimetinib und Vemurafenib wurden ohne relevante Abweichungen von der Fachinformation verabreicht. Die in der Studie vorgesehenen Dosisreduktionen aufgrund von Nebenwirkungen entsprachen nicht vollständig den Vorgaben der Fachinformationen [3,5]. Es erscheint jedoch unwahrscheinlich, dass die Abweichung die Studienergebnisse wesentlich beeinflusst hat (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2).

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, Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE).

Die Studie wird fortgesetzt, bis alle Patienten entweder ihre Einwilligungserklärung zurückgezogen haben, verstorben sind oder aus der Beobachtung herausfallen („loss to follow-up“) oder bis die Studie vom Sponsor beendet wird. Die finale Analyse zum Gesamtüberleben wurde dennoch bereits durchgeführt. Die Behandlung in beiden Studienarmen wird bis zur Krankheitsprogression, zum Tod, zur inakzeptablen Toxizität oder Rücknahme der Einwilligungserklärung fortgesetzt.

Nachbeobachtung und Datenschnitte

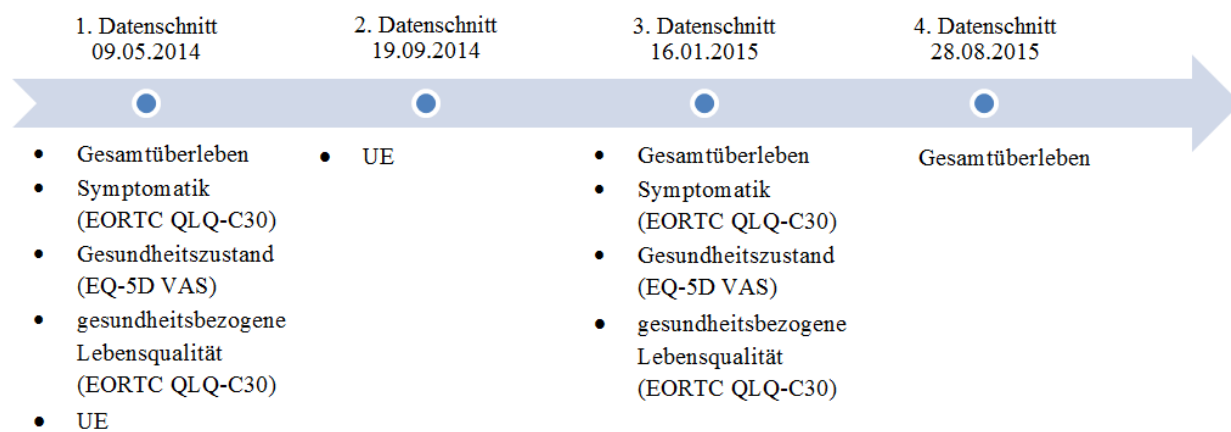
Tabelle 6 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 6: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
coBRIM	
Mortalität	
Gesamtüberleben	alle 12 Wochen bis zum Tod
Morbidität	
Symptomatik (gemessen mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 ^a)	4 Wochen nach der letzten Gabe der Studienmedikation
Gesundheitszustand (gemessen mit EQ-5D VAS ^a)	4 und 12 Wochen nach der letzten Gabe der Studienmedikation
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen mit den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 ^a)	4 Wochen nach der letzten Gabe der Studienmedikation
Nebenwirkungen	
UE / SUE	bis 28 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation oder bis zum Beginn einer nachfolgenden antineoplastischen Therapie
<p>a: Nach Amendment 5 zum Studienprotokoll vom 24.02.2015 sollten nach der finalen Wirksamkeitsanalyse (1. Datenschnitt vom 09.05.2014) keine Daten zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mehr erhoben werden</p> <p>EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Euro Quality of Life-5 Dimensions; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>	

Von den eingeschlossenen Endpunkten wurde lediglich das Gesamtüberleben bis zum Tod erhoben. Die Erhebung anderer Daten erfolgte endpunktspezifisch über das Behandlungsende hinaus: UE wurden bis 28 Tage nach der letzten Behandlung mit der Studienmedikation oder bis zum Beginn einer nachfolgenden antineoplastischen Therapie erhoben; Daten zu den Endpunkten Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität bis 4 Wochen nach der letzten Gabe der Studienmedikation und der Endpunkt Gesundheitszustand bis 12 Wochen nach der letzten Gabe der Studienmedikation. Die Erhebung der Daten zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität wurde jedoch nach Amendment 5 zum Studienprotokoll (24.02.2015) beendet.

Während der Studie wurden insgesamt 4 Datenschnitte durchgeführt. Nachfolgende Abbildung 1 zeigt in einer Übersicht die Datenverfügbarkeit im Dossier des pU für die relevanten Endpunkte (zur Auswahl der Endpunkte siehe 2.4.3 und 2.7.2.4.3).



EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Abbildung 1: Übersicht über vorliegende Endpunkte zu den 4 Datenschnitten der Studie coBRIM

Der 1. Datenschnitt (09.05.2014) war a priori geplant, sobald ungefähr 206 Ereignisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) aufgetreten sind. Zu diesem Datenschnitt stellt der pU Daten zu allen relevanten Endpunkten dar.

Der 2. Datenschnitt (19.09.2014) wurde post hoc auf Anfrage der Zulassungsbehörde Food and Drug Administration durchgeführt und umfasst lediglich Daten zu Nebenwirkungen.

Der 3. Datenschnitt (16.01.2015) erfolgte post hoc auf Anfrage der Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) unter anderem zum Endpunkt Gesamtüberleben. Darüber hinaus legt der pU im Dossier in den Zusatzanalysen für diesen Datenschnitt Daten zur Morbidität sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.

Der 4. Datenschnitt (28.08.2015) stellt eine finale Analyse zum Endpunkt Gesamtüberleben dar, die mit dem Amendment 5 zum Studienprotokoll vom 24.02.2015 eingeführt wurde. Das Amendment legte fest, die finale Analyse zum Endpunkt Gesamtüberleben nach 250 Ereignissen durchzuführen. Ursprünglich war geplant, eine Interimsanalyse nach Erreichen von 256 Todesfällen und die finale Analyse nach Erreichen von 385 Todesfällen durchzuführen.

Da zum 4. Datenschnitt lediglich Daten zum Endpunkt Gesamtüberleben vorliegen, Daten zu den UE, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zur Morbidität aber fehlen, sind die Angaben zum 4. Datenschnitt nicht vollständig. Für diesen Datenschnitt ist somit keine angemessene Abwägung der positiven und negativen Effekte von Cobimetinib möglich. Der 4. Datenschnitt wird deshalb für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Aufgrund der Datenverfügbarkeit im Dossier werden für alle Endpunkte bis auf die Endpunkte zu UE die

Ergebnisse des 3. Datenschnitts herangezogen. Eine Analyse der UE auf Basis des 3. Datenschnitts liegt zwar nicht vor. Wegen des relativ kurzen Zeitabstands zwischen dem 2. und 3. Datenschnitt (etwa 4 Monate) kann für die UE auf die Ergebnisse des 2. Datenschnitts zurückgegriffen werden (siehe auch Abschnitt 2.7.2.4.3).

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 7 zeigt die Charakteristika der Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib

Studie	Cobimetinib + Vemurafenib	Vemurafenib
Charakteristika Kategorie		
coBRIM	N ^a = 247	N ^a = 248
Alter [Jahre], MW (SD)	55 (14)	55 (14)
Geschlecht [w / m], %	41 / 59	44 / 56
ECOG-Performance Status zu Studienbeginn, n (%) ^b		
0	184 (76)	164 (67)
1	58 (24)	80 (33)
2	1 (0)	0
Ethnie, n (%)		
weiß / kaukasisch / europäische Abstammung	227 (92)	235 (95)
andere	4 (2)	4 (2)
unbekannt	16 (6)	9 (4)
BRAF-Mutationsstatus, n (%)		
V600E	170 (69)	174 (70)
V600K	24 (10)	32 (13)
unbekannt	53 (21)	42 (17)
Grad der Metastasierung beim Screening, n (%)		
M0	21 (9)	13 (5)
M1a	40 (16)	40 (16)
M1b	40 (16)	42 (17)
M1c	146 (59)	153 (62)
Stadium der Erkrankung beim Screening ^c , n (%)		
Stadium IIIc	21 (9)	13 (5)
Stadium IV	226 (91) ^d	235 (95) ^d
behandelte Hirnmetastasen vor Behandlungsbeginn, n (%) ^c	1 (0)	2 (1)

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib (Fortsetzung)

Studie	Cobimetinib + Vemurafenib	Vemurafenib
Charakteristika		
Kategorie		
coBRIM	N ^a = 247	N ^a = 248
LDH-Wert zu Studienbeginn, n (%)		
erhöht	112 (45)	104 (42)
normal	130 (53)	138 (56)
unbekannt	5 (2)	6 (2)
Ausmaß der Metastasierung (Anzahl der Lokalisationen), n (%)	k. A.	k. A.
Zeit seit Erstdiagnose (Monate) ^f , Median [Min; Max]	28 [0; 421]	25 [0; 338]
Therapieabbruch, n (%) ^{g, h, i}	102 (40)	138 (58)
Studienabbruch, n (%) ^g	48 (19)	67 (27)
<p>a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant .</p> <p>b: Angaben beruhen auf n = 243 im Cobimetinib+Vemurafenib-Arm und n = 244 Patienten im Vemurafenib-Arm.</p> <p>c: gemäß AJCC-Klassifikation [4]</p> <p>d: eigene Berechnung</p> <p>e: Patienten mit Hirnmetastasen wurden nur unter bestimmten Bedingungen in die Studie eingeschlossen, siehe Abschnitt 2.7.2.4.1.</p> <p>f: Angaben beruhen auf n = 240 im Cobimetinib+Vemurafenib-Arm und n = 245 Patienten im Vemurafenib-Arm.</p> <p>g: Daten des 1. Datenschnitts (09.05.2014); für spätere Datenschnitte waren keine Angaben verfügbar.</p> <p>h: Daten der Safety-Population (n = 254 im Cobimetinib+Vemurafenib-Arm und n = 239 Patienten im Vemurafenib-Arm)</p> <p>i: häufigster Grund für Therapieabbruch war Progression (24 % aller Patienten im Kombinationsarm und 47 % aller Patienten im Vemurafenibarm)</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; k. A.: keine Angabe; LDH: Laktatdehydrogenase; Max: maximaler Wert; Min: minimaler Wert; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; vs.: versus</p>		

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Studie coBRIM waren zwischen den Behandlungsarmen weitgehend ausgeglichen. Die Patienten waren im Mittel 55 Jahre alt und überwiegend weiß, kaukasisch oder europäischer Abstammung (Interventionsarm 92 %; Komparatorarm 95 %).

Über 90 % der Patienten befanden sich gemäß der Klassifikation des American Joint Committee on Cancer (AJCC) im Tumorstadium IV, und der Grad der Metastasierung war mehrheitlich M1c (etwa 60 %). Knapp über die Hälfte aller Patienten hatte einen Laktatdehydrogenase(LDH)-Spiegel im Normbereich.

Der häufigste Grund für Therapieabbruch war Progression: 24 % aller Patienten im Kombinationsarm und 47 % aller Patienten im Vemurafenibarm brachen aufgrund von Progression die Therapie zum 1. Datenschnitt ab. Danach haben etwa 15 % der Patienten in Kombinationsarm und 18 % Patienten im Vemurafenibarm weitere Therapien erhalten, die meisten dabei Immunotherapie (etwa 5 % im Kombinationsarm und etwa 7 % im Vemurafenibarm). Angaben zu späteren Datenschnitten lagen nicht vor.

Dauer der Behandlung und der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die mediane Behandlungsdauer der Patienten und die Nachbeobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 8: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie Datenschnitt	Cobimetinib + Vemurafenib	Vemurafenib
coBRIM	N = 247	N = 248
Behandlungsdauer [Tage]		
1. Datenschnitt (09.05.2014)		
Cobimetinib oder Placebo Median [Min; Max]	179 [4; 430] ^a	155 [5; 486] ^a
Vemurafenib Median [Min; Max]	183 [9; 430] ^a	155 [5; 387] ^a
2. Datenschnitt (19.09.2014)		
Cobimetinib oder Placebo Median [Min; Max]	267 [4; 563] ^b	172,5 [5; 515] ^b
Vemurafenib Median [Min; Max]	279 [9; 563] ^b	175 [5; 516] ^b
3. Datenschnitt (16.01.2015)	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
1. Datenschnitt (09.05.2014) Median [Min, Max]	7,4 [1,4, 14,7]	7,0 [0,5, 16,5]
2. Datenschnitt (19.09.2014) Median [Min, Max]	k. A.	k. A.
3. Datenschnitt (16.01.2015) Median [Min, Max]	14,9 [1,4; 22,5]	13,6 [0,5, 24,8]

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib (Fortsetzung)

Studie	Cobimetinib + Vemurafenib	Vemurafenib
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
Datenschnitt		
coBRIM	N = 247	N = 248
Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen		
1. Datenschnitt (09.05.2014)		
Median [Min, Max]	k. A.	k. A.
2. Datenschnitt (19.09.2014)		
Median [Min, Max]	k. A.	k. A.
3. Datenschnitt (16.01.2015)		
Median [Min, Max]	k. A.	k. A.
a: Die Angaben liegen nur für die Sicherheitspopulation (254 Patienten mit Cobimetinib + Vemurafenib und 239 Patienten mit Vemurafenib) und nicht für die ITT-Population vor.		
b: Die Angaben liegen nur für die Sicherheitspopulation (247 Patienten mit Cobimetinib + Vemurafenib und 246 Patienten mit Vemurafenib) und nicht für die ITT-Population vor.		
ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl der randomisierten Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus		

Die Behandlungsdauer unterschied sich in der Studie coBRIM zwischen den beiden Behandlungsarmen. So wurden zum 2. Datenschnitt die Patienten im Kombinationsarm mit 267 Tagen Cobimetinibbehandlung und 279 Tagen Vemurafenibbehandlung im Median wesentlich länger behandelt als im Vemurafenibarm, in dem die Patienten im Median 172,5 Tage Placebo und 175 Tage Vemurafenib erhielten. Angaben zur medianen Behandlungsdauer mit beiden Substanzen (Cobimetinib + Vemurafenib oder Vemurafenib + Placebo) lagen nicht vor.

Die Beobachtungsdauer unterscheidet sich für den Endpunkt Gesamtüberleben nicht wesentlich zwischen den Behandlungsarmen. Zur tatsächlichen Beobachtungsdauer für die Endpunkte aus den Bereichen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen lagen keine Angaben vor. Da die Nachbeobachtung sich an der Behandlungsdauer orientiert (siehe Tabelle 6), wird für diese Endpunkte die Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlich sein.

Die Beobachtungsdauer für die UE lässt sich dabei anhand der Angaben zur medianen Behandlungsdauer abschätzen, da UE prädefiniert bis 28 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation oder bis zum Beginn einer nachfolgenden antineoplastischen Therapie erhoben wurden. Unter der Annahme, dass alle Patienten die Nachbeobachtungsdauer von 28 Tagen nach der letzten Gabe von Cobimetinib im Kombinationsarm beziehungsweise Placebo im Vemurafenibarm ausgeschöpft haben, ergibt sich als Annäherung eine mediane

Beobachtungsdauer von 295 Tagen im Kombinationsarm versus 200,5 Tagen im Vemurafenibarm (68 % der Beobachtungszeit des Kombinationsarms). Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauer wurde für die UE, sofern vorhanden, eine Analyse der Zeit bis zum ersten Ereignis herangezogen.

Für die anderen Endpunkte zu Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde die mittlere Veränderung bis Zyklus 8 mittels MMRM (gemischtes Modell mit wiederholten Messungen)-Analyse herangezogen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Das Ausmaß der Verzerrung durch die unterschiedlichen Beobachtungsdauern ist in dieser Analyse unklar.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 9 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
coBRIM	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie coBRIM als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch die unterschiedliche Beobachtungsdauer in beiden Studienarmen ergeben, sind in Abschnitt 2.4.2 für das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität

- Symptomatik gemessen mit den Symptomskalen des Fragebogens European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core-30 (QLQ-C30)
- Gesundheitszustand gemessen mit der visuellen Analogskala (VAS) des Euro Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen mit den Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Abbruch wegen UE
 - schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - ggf. weitere spezifische UE

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte herangezogen hat (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib

Studie	Endpunkte							
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	spezifische UE ^a
coBRIM	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
<p>a: betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): „Alopezie (PT)“, „Hyperkeratose (PT)“, „Lichtempfindlichkeitsreaktion (PT)“, „Diarrhö (PT)“, „Übelkeit (PT)“, „Erbrechen (PT)“, „Seröse Retinopathie / Netzhautablösung (AEGT)“ und „gutartige, bösartige und unspezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)“</p> <p>AEGT: Adverse Event Grouped Terms; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Euro Quality of Life-5 Dimensions; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>								

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib

Studie	Endpunkte									
	Studienebene	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	spezifische UE ^a	gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)
coBRIM	N	N	H ^b	H ^b	H ^b	H ^c	H ^c	H ^c	H ^c	^d

a: beinhaltet die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): „Alopezie (PT)“, „Hyperkeratose (PT)“, „Lichtempfindlichkeitsreaktion (PT)“, „Diarrhö (PT)“, „Übelkeit (PT)“, „Erbrechen (PT)“, „Seröse Retinopathie / Netzhautablösung (AEGT)“
b: Anteil an fehlenden Werten in der Auswertung beträgt > 10 %
c: unterschiedliche Beobachtungszeiten bei potenziell informativer Zensierung
d: Ergebnisse nur qualitativ interpretierbar, siehe Abschnitt 2.7.2.4.2
AEGT: Adverse Event Grouped Terms; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events;
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: Euro Quality of Life-5 Dimensions; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30;
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis;
UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Für alle anderen Endpunkte weicht die Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene von derjenigen des pU ab. 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. Eine regelhafte Bewertung des Verzerrungspotenzials für den spezifischen Endpunkt gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) entfiel. Die Ergebnisse für diesen Endpunkt sind nur qualitativ interpretierbar, weil trotz unterschiedlicher Beobachtungszeit die Auswertung über naive Proportionen erfolgte.

Eine ausführliche Begründung der Einschätzung des Verzerrungspotenzials findet sich in Abschnitt 2.7.2.4.2.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 12 bis Tabelle 17 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib bei Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Die Kaplan-Meier-Kurve zu den eingeschlossenen Endpunkten lag lediglich für den Endpunkt Gesamtüberleben vor und ist in Anhang A dargestellt.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib

Studie Endpunkt	Cobimetinib + Vemurafenib		Vemurafenib		Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
coBRIM					
Gesamtüberleben					
1. Datenschnitt (09.05.2014)	247	n. e. [n. e.; n. e.] 34 (14)	248	n. e. [n. e.; n. e.] 51 (21)	0,64 [0,42; 1,00] 0,046
3. Datenschnitt (16.01.2015)	247	n. e. [20,7; n. e.] 79 (32)	248	17,0 [15,0; n. e.] 109 (44)	0,65 [0,49; 0,87] 0,003
a: Ergebnisse aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell adjustiert bezüglich geografischer Region und Grad der Metastasierung. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus					

Tabelle 13: Ergebnisse (Morbidity: Symptomatik, mittlere Veränderung bis Zyklus 8, MMRM) – RCT, direkter Vergleich: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib

Studie Endpunkt Subskala	Cobimetinib + Vemurafenib			Vemurafenib			Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung bis Zyklus 8 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung bis Zyklus 8 MW ^b (SE)	MD ^b [95 %-KI]; p-Wert
coBRIM							
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen^{c, d}							
Dyspnoe	202	14,7 (23,0)	1,0 (1,4)	202	15,0 (23,8)	0,3 (1,4)	0,78 [-2,44; 3,99] 0,636
Fatigue	202	30,6 (24,1)	5,9 (1,4)	202	29,0 (26,0)	7,9 (1,4)	-2,08 [-5,34; 1,17] 0,209
Schlaflosigkeit	202	31,2 (29,2)	-6,4 (1,5)	202	29,0 (28,5)	0,3 (1,6)	-6,74 [-10,35; -3,12] < 0,001 Hedges' g: -0,36 [-0,56; -0,17] ^e
Schmerzen	202	25,3 (26,9)	-2,2 (1,4)	202	24,3 (27,7)	2,8 (1,4)	-5,02 [-8,35; -1,7] 0,003 Hedges' g: -0,29 [-0,49; -0,10] ^e
Appetitverlust	202	18,5 (28,5)	1,8 (1,6)	202	17,3 (25,8)	4,6 (1,6)	-2,83 [-6,61; 0,95] 0,142
Diarrhö	202	7,0 (16,5)	12,4 (1,2)	202	5,3 (14,3)	6,2 (1,2)	6,2 [3,34; 9,07] < 0,001 Hedges' g: 0,42 [0,22; 0,62] ^e
Übelkeit und Erbrechen	202	8,3 (15,5)	3,7 (0,8)	202	6,4 (12,9)	1,4 (0,8)	2,25 [0,29; 4,2] 0,024 Hedges' g: 0,22 [0,03; 0,42] ^e
Verstopfung	202	11,3 (21,9)	-2,0 (1,0)	202	9,4 (21,7)	-1,1 (1,1)	-0,85 [-3,3; 1,59] 0,494
<p>a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang (ggf. zu anderen Datenschnitten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: Ergebnisse aus MMRM Modell adjustiert bezüglich Region und Grad der Metastasierung</p> <p>c: Ergebnisse des 3. Datenschnitts vom 16.01.2015</p> <p>d: Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten Verbesserung der Symptomlast; negative Effekte im Gruppenvergleich ([Cobimetinib + Vemurafenib] vs. Vemurafenib) bedeuten einen Vorteil für Cobimetinib + Vemurafenib.</p> <p>e: eigene Berechnung basierend auf der Mittelwertdifferenz und KI des MMRM</p> <p>EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SE: Standardfehler; SD: Standardabweichung; vs.: versus</p>							

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität: Gesundheitszustand, mittlere Veränderung bis Zyklus 8, MMRM) – RCT, direkter Vergleich: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib

Studie Endpunkt	Cobimetinib + Vemurafenib			Vemurafenib			Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung bis Zyklus 8 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung bis Zyklus 8 MW ^b (SE)	
coBRIM							
Gesundheitszustand^c							
EQ-5D VAS ^d	203	71,8 (20,3)	-0,5 (1,2)	199	72,8 (20,2)	-3,6 (1,2)	3,14 [0,34; 5,94] 0,028 Hedges' g: 0,22 [0,02; 0,41] ^e
<p>a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang (ggf. zu anderen Datenschnitten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: Ergebnisse aus MMRM Model adjustiert bezüglich Region und Grad der Metastasierung</p> <p>c: Ergebnisse des 3. Datenschnitts vom 16.01.2015</p> <p>d: Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besseren Gesundheitszustand; positive Effekte im Gruppenvergleich ([Cobimetinib + Vemurafenib] vs. Vemurafenib) bedeuten einen Vorteil für Cobimetinib + Vemurafenib.</p> <p>e: eigene Berechnung basierend auf der Mittelwertdifferenz und KI des MMRM</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>							

Tabelle 15: Ergebnisse (gesundheitsbezogene Lebensqualität, mittlere Veränderung bis Zyklus 8, MMRM) – RCT, direkter Vergleich: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib

Studie Endpunkt Subskala	Cobimetinib + Vemurafenib			Vemurafenib			Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib MD ^b [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung bis Zyklus 8 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung bis Zyklus 8 MW ^b (SE)	
coBRIM							
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen^{c, d}							
globaler Gesundheitsstatus	202	66,8 (21,4)	-4,2 (1,2)	202	68,1 (22,9)	-5,2 (1,3)	1,04 [-1,9; 3,97] 0,489
körperliche Funktion	202	82,7 (19,8)	-2,2 (1,1)	202	82,7 (20,8)	-4,5 (1,1)	2,28 [-0,28; 4,85] 0,080
Rollenfunktion	202	78,8 (26,3)	-6,6 (1,6)	202	77,9 (28,7)	-9,1 (1,6)	2,59 [-1,18; 6,36] 0,177
emotionale Funktion	202	71,8 (23,5)	3,6 (1,2)	202	73,3 (21,3)	2,6 (1,2)	1,06 [-1,67; 3,78] 0,446
kognitive Funktion	202	88,0 (17,9)	-3,4 (1,1)	202	88,8 (15,8)	-3,0 (1,1)	-0,32 [-2,85; 2,2] 0,801
soziale Funktion	202	77,5 (26,0)	-2,3 (1,5)	202	80,3 (26,6)	-4,9 (1,5)	2,61 [-0,9; 6,12] 0,144
<p>a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Datenschnitten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: Ergebnisse aus MMRM Modell adjustiert bezüglich Region und Grad der Metastasierung</p> <p>c: Ergebnisse des 3. Datenschnitts vom 16.01.2015</p> <p>d: Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten schlechteren globalen Gesundheitsstatus beziehungsweise Funktionalität; negative Effekte im Gruppenvergleich ([Cobimetinib + Vemurafenib] - Vemurafenib) bedeuten einen Nachteil für Cobimetinib + Vemurafenib.</p> <p>EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus</p>							

Tabelle 16: Ergebnisse (Nebenwirkungen: Zeit bis zum ersten Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib

Studie Endpunkt	Cobimetinib + Vemurafenib		Vemurafenib		Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib HR ^a [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis Ereignis (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis Ereignis (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
coBRIM^b					
UE	247	k. A. 244 (99)	246	k. A. 240 (98)	--
SUE	247	k. A. 85 (34)	246	k. A. 64 (26)	1,27 [0,91; 1,75] 0,154
Abbruch wegen UE	247	k. A. 37 (15)	246	k. A. 20 (8)	1,71 [0,99; 2,94] 0,052
schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	247	k. A. 176 (71)	246	k. A. 146 (59)	1,30 [1,04; 1,61] 0,019
Alopezie	247	k. A. 37 (15)	246	k. A. 73 (30)	0,41 [0,28; 0,61] < 0,001
Hyperkeratose	247	k. A. 27 (11)	246	k. A. 75 (31)	0,28 [0,18; 0,44] < 0,001
Lichtempfindlich- keitsreaktion	247	k. A. 82 (33)	246	k. A. 45 (18)	1,84 [1,28; 2,65] < 0,001
Diarrhö	247	k. A. 148 (60)	246	k. A. 76 (31)	2,60 [1,97; 3,44] < 0,001
Übelkeit	247	k. A. 102 (41)	246	k. A. 62 (25)	1,80 [1,31; 2,47] < 0,001
Erbrechen	247	k. A. 60 (24)	246	k. A. 31 (13)	2,03 [1,32; 3,13] 0,001
seröse Retinopathie / Netzhautablösung	247	k. A. 63 (26)	246	k. A. 7 (3)	9,72 [4,45; 21,23] < 0,001
a: Ergebnisse aus einem nicht adjustiertem Cox-Proportional-Hazard-Modell					
b: Ergebnisse des 2. Datenschnitts vom 19.09.2014					
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Tabelle 17: Ergebnisse (häufige UE mit potenziell bedeutsamen Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen, naive Proportionen) – RCT, direkter Vergleich: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib

Studie Endpunkt	Cobimetinib + Vemurafenib		Vemurafenib	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
coBRIM^a				
gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) ^b	247	60 (24)	246	107 (44)
a: Ergebnisse des 2. Datenschnitts vom 19.09.2014				
b: Das dargestellte spezifische UE ist aufgrund der unterschiedlich langen medianen Behandlungsdauer in beiden Studienarmen nur qualitativ bewertbar.				
n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus				

Für die Bewertung von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib lag nur eine Studie vor (coBRIM). Die besonderen Anforderungen, die an die Ableitung eines Belegs für einen Zusatznutzen aus einer einzigen Studie gestellt werden, sind für die coBRIM-Studie nicht erfüllt [6] (siehe Abschnitt 2.7.2.8.1). Somit konnten aus den Daten maximal Hinweise, z. B. auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Studie coBRIM für geeignet hält, Belege abzuleiten.

Mortalität

Zur Bewertung des Endpunkts Gesamtüberleben wurde der 3. Datenschnitt herangezogen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Die Ergebnisse zum 1. Datenschnitt wurden lediglich ergänzend dargestellt.

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. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für diesen Endpunkt auf Basis der Ergebnisse des 4. Datenschnitts einen Beleg für einen Zusatznutzen beansprucht.

Morbidität

Symptomatik

Die Morbidität der Patienten wurde mit den Symptomskalen des krankheitsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfasst. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2) konnte für alle Endpunkte in dieser Kategorie maximal ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen beziehungsweise geringeren Nutzen abgeleitet werden.

Für den Endpunkt **Schmerzen** zeigte sich für die mittlere Veränderung bis Zyklus 8 mittels MMRM-Analyse 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.

Es zeigte sich für den Endpunkt Schmerzen zusätzlich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (siehe Abschnitt 2.4.4) Aus diesem Grund wurde eine separate Interpretation der Ergebnisse für Patienten, die jünger als 65 Jahre waren und für ältere Patienten durchgeführt. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Schmerzen 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. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die Ableitung des Zusatznutzens die Responderanalysen auf Basis des 1. Datenschnitts heranzieht, den Beleg für eine Effektmodifikation als nicht relevant betrachtet und insgesamt auf Basis der Gesamtpopulation einen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet.

Für den Endpunkt **Schlaflosigkeit** zeigte sich für die mittlere Veränderung bis Zyklus 8 mittels MMRM 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. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die Ableitung des Zusatznutzens die Responderanalysen auf Basis des 1. Datenschnitts heranzieht und für diesen Endpunkt einen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet.

Für den Endpunkt **Diarrhö** zeigte sich für die mittlere Veränderung bis Zyklus 8 mittels MMRM 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. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die Ableitung des Zusatznutzens die Responderanalysen auf Basis des 1. Datenschnitts heranzieht und trotz eines statistisch signifikanten Unterschieds zuungunsten von Cobimetinib daraus keinen geringeren Nutzen ableitet.

Für den Endpunkt **Übelkeit und Erbrechen** zeigte sich für die mittlere Veränderung bis Zyklus 8 mittels MMRM 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 bzw. geringeren Nutzen von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein, der für die Ableitung des Zusatznutzens jedoch die Responderanalysen auf Basis des 1. Datenschnitts heranzieht.

Für die Endpunkte **Dyspnoe**, **Fatigue**, **Appetitverlust** und **Verstopfung** zeigte sich für die mittlere Veränderung bis Zyklus 8 mittels MMRM 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. Der pU zieht für die Ableitung des Zusatznutzens dieser Endpunkte Responderanalysen auf Basis des 1. Datenschnitts heran. Für den Endpunkt Fatigue leitet er einen Beleg für einen Zusatznutzen ab; für die anderen Endpunkte sieht er den Zusatznutzen ebenfalls als nicht belegt an.

Gesundheitszustand

Bei dem Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mit der VAS des Fragebogens EQ-5D zeigte sich für die mittlere Veränderung bis Zyklus 8 mittels MMRM 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. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Daten des 1. Datenschnitts heranzieht und einen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels der Funktionskalen des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2) konnte für alle Endpunkte in dieser Kategorie maximal ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen beziehungsweise geringeren Nutzen abgeleitet werden.

Für die Endpunkte **globaler Gesundheitsstatus**, **körperliche Funktion**, **Rollenfunktion**, **emotionale Funktion**, **kognitive Funktion** und **soziale Funktion** zeigte sich für die mittlere Veränderung bis Zyklus 8 mittels MMRM 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. Der pU zieht für die Ableitung des Zusatznutzens dieser Endpunkte die Daten des 1. Datenschnitts

auf Basis der Responderanalysen heran. Für die Endpunkte körperliche Funktion und soziale Funktion leitet der pU einen Beleg für einen Zusatznutzen ab; für die anderen Endpunkte sieht er den Zusatznutzen ebenfalls als nicht belegt an.

Nebenwirkungen

Wegen der unterschiedlichen Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen werden für die Bewertung die zeitadjustierten Analysen herangezogen. Anhand der Ergebnisse dieser Analysen kann aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2) für alle Endpunkte bis auf einzelne spezifische UE, bei denen im Folgenden die Ableitung eines Hinweises begründet wird, maximal ein Anhaltspunkt für einen geringeren beziehungsweise höheren Schaden abgeleitet werden.

SUE

Für den Endpunkt SUE (Zeit bis zum ersten Ereignis) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen. Daraus ergibt sich für die SUE 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. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE (Zeit bis zum ersten Ereignis) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen. Daraus ergibt sich für den Abbruch wegen UE 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. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Zeit bis zum ersten Ereignis) 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. Aus diesem Grund wurde eine separate Interpretation der Ergebnisse für Patienten mit Metastasierungsstadium IIIc, M1a oder M1b und Patienten mit Metastasierungsstadium M1c durchgeführt (siehe Abschnitt 2.4.4).

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. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die

Effektmodifikation durch das Merkmal Grad der Metastasierung als nicht relevant betrachtet und für den Endpunkt auch auf Basis des statistisch signifikanten Nachteils in der Gesamtpopulation keinen höheren oder geringeren Schaden ableitet.

spezifische UE

Für den Endpunkt **Lichtempfindlichkeitsreaktion** (Zeit bis zum ersten Ereignis) 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. Aus diesem Grund wurde eine separate Interpretation der Ergebnisse für Patienten mit Metastasierungsstadium IIIc, M1a oder M1b und Patienten mit Metastasierungsstadium M1c durchgeführt (siehe Abschnitt 2.4.4).

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. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Effektmodifikation durch das Merkmal Grad der Metastasierung als nicht relevant betrachtet und für den Endpunkt auch auf Basis des statistisch signifikanten Nachteils in der Gesamtpopulation keinen höheren oder geringeren Schaden ableitet.

Für die Endpunkte **Alopezie** und **Hyperkeratose** (Zeit bis zum ersten Ereignis) 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 Ergebnissicherheit 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. Der pU leitet für diese Endpunkte keinen höheren oder geringeren Schaden ab.

Für die Endpunkte **Diarrhö**, **Übelkeit**, **Erbrechen** und **seröse Retinopathie / Netzhautablösung** (jeweils Zeit bis zum ersten Ereignis) 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. Der pU leitet für diese Endpunkte keinen höheren oder geringeren Schaden ab.

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

Für den Endpunkt gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) zeigte sich in der Übersicht der häufigsten UE (siehe Tabelle 26 in Anhang B) ein potenziell bedeutsamer Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten in den beiden Studienarmen und dem Fehlen von Überlebenszeitanalysen für diesen Endpunkt wird eine qualitative Interpretation auf Basis naiver Proportionen vorgenommen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2). 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. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für diesen Endpunkt keinen höheren oder geringeren Schaden ableitet.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden folgende Subgruppenmerkmale, die in der Studie coBRIM prädefiniert waren, als relevant betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (Männer / Frauen)
- Grad der Metastasierung (M1c / IIIc, M1a, M1b)
- geografische Region (Nordamerika / Europa / Australien, Neuseeland, andere)

Zu allen Endpunkten bis auf den Endpunkt gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) lagen geeignete Subgruppenanalysen vor oder konnten selbst berechnet werden. Zum Endpunkt gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) lagen jedoch nur naive Proportionen vor. Da Interaktionstests aufgrund der möglichen Verzerrung durch die unterschiedlich langen Beobachtungszeiten in beiden Therapiearmen höchstens dafür geeignet gewesen wären, qualitative Aussagen zu treffen, wird auf die Berechnung von Interaktionstests zu diesem Endpunkt verzichtet.

Nachfolgend werden für die Endpunkte Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitsstatus und gesundheitsbezogene Lebensqualität die Ergebnisse zu Subgruppen präsentiert, bei denen mindestens ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt und zudem statistisch signifikante Ergebnisse in mindestens einer Subgruppe vorliegen. Für die Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität muss darüber hinaus das 95 %-KI von Hedges' g vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 liegen, um diesen Effekt als relevant zu interpretieren. Die Bewertung der Subgruppenergebnisse zu diesen Endpunkten erfolgt auf Basis der Daten des 3. Datenschnitts.

Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen liegt aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten und informativer Zensierung ein hohes Verzerrungspotenzial vor (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2), das in den Subgruppen unterschiedlich stark ausgeprägt sein könnte. Aufgrund dieser Unsicherheit fließen (abweichend von den anderen Endpunkten) in die vorliegende Nutzenbewertung nur Subgruppenanalysen ein, für die Belege für eine Interaktion ($p < 0,05$) vorliegen. Die Bewertung der Subgruppenergebnisse zu UE erfolgt auf Basis der Daten des 2. Datenschnitts.

Voraussetzung für den Beleg unterschiedlicher Effekte ist ein statistisch signifikanter Homogenitäts- bzw. Interaktionstest ($p < 0,05$). Aus einem p-Wert zwischen 0,05 und 0,2 resultiert ein Hinweis auf unterschiedliche Effekte.

Tabelle 18: Subgruppen (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib

Studie Endpunkt- kategorie Endpunkt / Subskala Merkmal Subgruppe	Cobimetinib + Vemurafenib			Vemurafenib			Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung bis Zyklus 8 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung bis Zyklus 8 MW ^b (SE)	
coBRIM							
Morbidity							
EORCT QLQ-C30 / Schmerzen ^c							
Alter							
< 65 Jahre	151	k. A.	-3,9 (1,3)	141	k. A.	3,4 (1,4)	-7,31 [-11,06; -3,57] < 0,001 Hedges' g: -0,45 [-0,68; -0,21] ^d
≥ 65 Jahre	51	k. A.	0,5 (2,6)	61	k. A.	-0,6 (2,4)	1,08 [-5,96; 8,11] 0,762
						Interaktion:	p-Wert = 0,039 ^e
a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang und bei anderen Datenschnitten können auf anderen Patientenzahlen basieren.							
b: Ergebnisse aus nicht adjustierter MMRM-Analyse							
c: Ergebnisse des 3. Datenschnitts vom 16.01.2015							
d: eigene Berechnung basierend auf der Mittelwertdifferenz und KI des MMRM							
e: eigene Berechnung							
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen;							
MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30;							
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus							

Tabelle 19: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich:
Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib

Studie Endpunkt- kategorie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Cobimetinib + Vemurafenib		Vemurafenib		Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib	
	N	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR ^a [95 %-KI]	p-Wert ^b
coBRIM						
Nebenwirkungen						
schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) ^c						
Grad der Metastasierung ^d						
IIIc, M1a, M1b	101	k. A. [k. A.; k. A.] 74 (73)	95	k. A. [k. A.; k. A.] 49 (52)	1,76 [1,23; 2,53]	0,002
M1c	146	k. A. [k. A.; k. A.] 102 (70)	151	k. A. [k. A.; k. A.] 97 (64)	1,04 [0,78; 1,37]	0,807
					Interaktion:	0,021 ^e
Lichtempfindlichkeitsreaktion ^c						
Grad der Metastasierung ^d						
IIIc, M1a, M1b	101	k. A. 32 (32)	95	k. A. 26 (27)	1,18 [0,71; 1,99]	0,521
M1c	146	k. A. 50 (34)	151	k. A. 19 (13)	2,81 [1,65; 4,76]	< 0,001
					Interaktion:	0,026 ^e
a: Ergebnisse basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell						
b: Log-Rank-Test						
c: Ergebnisse des 2. Datenschnitts vom 19.09.2014						
d: gemäß AJCC-Klassifikation [4]						
e: berechnet mittels Likelihood-Ratio-Test						
AJCC: American Joint Committee on Cancer; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events;						
k. A.: keine Angabe; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem)						
Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;						
UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

Morbidität

Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

Für den Endpunkt Schmerzen zeigte sich ein Beleg für Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (Interaktionstest p = 0,039; Tabelle 18).

Für Patienten < 65 Jahre zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib. Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) von Hedges' g lag dabei vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. In der Gruppe der Patienten ≥ 65 Jahre zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Daraus ergibt sich für Patienten, die jünger als 65 Jahre sind, ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patienten ≥ 65 Jahre ergibt sich hingegen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Der pU zieht für die Ableitung des Zusatznutzens die Daten des 1. Datenschnitts heran und berücksichtigt den Beleg für eine Effektmodifikation nicht. Er leitet für diesen Endpunkt auf Basis der Gesamtpopulation einen Beleg für einen Zusatznutzen ab.

Nebenwirkungen

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigte sich ein Beleg für Effektmodifikation durch das Merkmal Grad der Metastasierung (Interaktionstest $p = 0,021$; Tabelle 19).

Für Patienten mit Metastasierungsstadium IIIc, M1a oder M1b zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib. In der Gruppe der Patienten mit Metastasierungsstadium M1c lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen vor.

Daraus ergibt sich für Patienten mit Metastasierungsstadium IIIc, M1a oder M1b ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patienten mit Metastasierungsstadium M1c ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren beziehungsweise geringeren Schaden von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Subgruppe nicht belegt.

Der pU leitet für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) keinen höheren oder geringeren Schaden für die Behandlung mit Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ab.

Lichtempfindlichkeitsreaktion

Für den Endpunkt Lichtempfindlichkeitsreaktion zeigte sich ein Beleg für Effektmodifikation durch das Merkmal Grad der Metastasierung (Interaktionstest $p = 0,026$; Tabelle 19).

Für Patienten mit Metastasierungsgrad M1c zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib. In der Gruppe der Patienten mit Metastasierungsgrad IIIc, M1a oder M1b lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen vor.

Daraus ergibt sich für Patienten mit Metastasierungsgrad M1c ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patienten mit Metastasierungsgrad IIIc, M1a oder M1b ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren beziehungsweise geringeren Schaden von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Subgruppe nicht belegt.

Der pU leitet für den Endpunkt Lichtempfindlichkeitsreaktion keinen höheren oder geringeren Schaden für die Behandlung mit Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ab.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [6]

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4 präsentierte Datenlage ergibt 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 in Kombination mit Vemurafenib für den Endpunkt Schmerzen. Ein Hinweis auf 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 Metastastierungsstadium IIIc, M1a und M1b für den Endpunkt schwere UE (UE mit CTCAE-Grad ≥ 3) und für Patienten mit Metastastierungsstadium M1c für den Endpunkt Lichtempfindlichkeitsreaktion vor. Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 20).

Die Endpunkte Schmerzen und Diarrhö (EORTC-Symptomskalen) werden jeweils der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet, da ein Abgleich mit den Daten zu UE ergab, dass der überwiegende Anteil der bevorzugten Begriffe (PT) mit Bezug zu Schmerz und aufgetretenen Diarrhö-Fälle einem CTCAE-Grad < 3 entsprachen.

Die über die unerwünschten Ereignisse operationalisierten Endpunkte Alopezie, Hyperkeratose, Lichtempfindlichkeitsreaktion, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen und seröse Retinopathie / Netzhautablösung werden in die Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen eingestuft, da der überwiegende Anteil der UE in der Auswertung einen CTCAE-Grad < 3 aufwies.

Die meisten der in der Studie coBRIM aufgetretenen PT, die der Systemorganklasse (SOC) gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) zugeordnet sind, waren jedoch vom CTCAE-Grad ≥ 3 , sodass dieser Endpunkt in die Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen eingestuft wurde.

Tabelle 20: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator / Subskala Subgruppe	Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib Mediane Zeit bis zum Ereignis [Monate] bzw. mittlere Veränderung Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	3. Datenschnitt Median: n. e. vs. 17,0 HR: 0,65 [0,49; 0,87]; p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität $0,85 \leq KI_0 < 0,95$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Morbidität		
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen		
Dyspnoe	mittlere Veränderung: 1,0 vs. 0,3 MD: 0,78 [-2,44; 3,99]; p = 0,636	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue	mittlere Veränderung: 5,9 vs. 7,9 MD: -2,08 [-5,34; 1,17]; p = 0,209	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	mittlere Veränderung: -6,4 vs. 0,3 MD: -6,74 [-10,35; -3,12]; p < 0,001 Hedges' g: -0,36 [-0,56; -0,17] ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen		
Alter		
< 65 Jahre	mittlere Veränderung: -3,9 vs. 3,4 MD: -7,31 [-11,06; -3,57]; p < 0,001 Hedges' g: -0,45 [-0,68; -0,21] ^c Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
≥ 65 Jahre	mittlere Veränderung: 0,5 vs. -0,6 MD: 1,08 [-5,96; 8,11]; p = 0,762	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	mittlere Veränderung: 1,8 vs. 4,6 MD: -2,83 [-6,61; 0,95]; p = 0,142	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	mittlere Veränderung: 12,4 vs. 6,2 MD: 6,2 [3,34; 9,07]; p < 0,001 Hedges' g: 0,42 [0,22; 0,62] ^c Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen geringerer Nutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Übelkeit und Erbrechen	mittlere Veränderung: 3,7 vs. 1,4 MD: 2,25 [0,29; 4,2]; p = 0,024 Hedges' g: 0,22 [0,03; 0,42] ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung	mittlere Veränderung: -2,0 vs. -1,1 MD: -0,85 [-3,3; 1,59]; p = 0,494	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator / Subskala Subgruppe	Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib Mediane Zeit bis zum Ereignis [Monate] bzw. mittlere Veränderung Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Gesundheitszustand		
EQ-5D VAS	mittlere Veränderung: -0,5 vs. -3,6 MD: 3,14 [0,34; 5,94]; p = 0,028 Hedges' g: 0,22 [0,02; 0,41] ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen		
globaler Gesundheitsstatus	mittlere Veränderung: -4,2 vs. -5,2 MD: 1,04 [-1,9; 3,97]; p = 0,489	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	mittlere Veränderung: -2,2 vs. -4,5 MD: 2,28 [-0,28; 4,85]; p = 0,080	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	mittlere Veränderung: -6,6 vs. -9,1 MD: 2,59 [-1,18; 6,36]; p = 0,177	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	mittlere Veränderung: 3,6 vs. 2,6 MD: 1,06 [-1,67; 3,78]; p = 0,446	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	mittlere Veränderung: -3,4 vs. -3,0 MD: -0,32 [-2,85; 2,2]; p = 0,801	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	mittlere Veränderung: -2,3 vs. -4,9 MD: 2,61 [-0,9; 6,12]; p = 0,144	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUE	Median: k. A vs. k. A HR: 1,27 [0,91; 1,75]; p = 0,154	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE	Median: k. A vs. k. A HR: 1,71 [0,99; 2,94]; p = 0,052	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3		
Grad der Metastasierung ^d		
IIIc, M1a, M1b	Median: k. A vs. k. A HR: 1,76 [1,23; 2,53] HR: 0,57 [0,40; 0,81] ^e p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,75 \leq KI_o < 0,90$ höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
M1c	Median: k. A vs. k. A HR: 1,04 [0,78; 1,37]; p = 0,807	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator / Subskala Subgruppe	Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib Mediane Zeit bis zum Ereignis [Monate] bzw. mittlere Veränderung Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Alopezie	Median: k. A vs. k. A HR: 0,41 [0,28; 0,61]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis ^f	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Hyperkeratose	Median: k. A vs. k. A HR: 0,28 [0,18; 0,44]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis ^f	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Lichtempfindlichkeits- reaktion		
Grad der Metastasierung ^d		
IIIc, M1a, M1b	Median: k. A vs. k. A HR: 1,18 [0,71; 1,99]; p = 0,521	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
M1c	Median: k. A vs. k. A HR: 2,81 [1,65; 4,76] HR: 0,36 [0,21; 0,61] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Diarrhö	Median: k. A vs. k. A HR: 2,60 [1,97; 3,44] HR: 0,38 [0,29; 0,51] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Übelkeit	Median: k. A vs. k. A HR: 1,80 [1,31; 2,47] HR: 0,56 [0,40; 0,76] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

(Fortsetzung)

Tabelle 20: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator / Subskala Subgruppe	Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib Mediane Zeit bis zum Ereignis [Monate] bzw. mittlere Veränderung Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Erbrechen	Median: k. A vs. k. A HR: 2,03 [1,32; 3,13] HR: 0,49 [0,32; 0,76] ^c p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
seröse Retinopathie / Netzhautablösung	Median: k. A vs. k. A HR: 9,72 [4,45; 21,23] HR: 0,10 [0,05; 0,22] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis ^g	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	qualitative Betrachtung ^h Wahrscheinlichkeit: Hinweis ^f	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o). c: Zusatznutzen angenommen bei oberen bzw. unteren KI-Grenzen < -0,2 oder > 0,2 d: gemäß AJCC-Klassifikation [4] e: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens f: Das Ereignis trat im Cobimetinib + Vemurafenibarm trotz der längeren Beobachtungszeit seltener auf als im Vemurafenibarm. g: 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. h: die dargestellten Nebenwirkungen sind aufgrund der unterschiedlich langen medianen Behandlungsdauer in beiden Studienarmen nur qualitativ bewertbar.</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 21 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 21: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib im Vergleich zu Vemurafenib

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich 	
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ EORTC QLQ-C30 Symptomskalen: Schmerzen <ul style="list-style-type: none"> ▫ < 65 Jahre: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar 	nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ EORTC QLQ-C30 Symptomskalen: Diarrhö: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen): Hinweis auf einen geringeren Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar 	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Grad der Metastasierung^a (IIIc, M1a, M1b): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden, Ausmaß: beträchtlich
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alopezie: Hinweis auf einen geringeren Schaden, Ausmaß: beträchtlich ▪ Hyperkeratose: Hinweis auf einen geringeren Schaden, Ausmaß: beträchtlich 	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lichtempfindlichkeitsreaktion <ul style="list-style-type: none"> ▫ Grad der Metastasierung^a (M1c): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden, Ausmaß: beträchtlich ▪ Diarrhö: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden, Ausmaß: beträchtlich ▪ Übelkeit: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden, Ausmaß: beträchtlich ▪ Erbrechen: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden, Ausmaß: beträchtlich ▪ seröse Retinopathie / Netzhautablösung: Hinweis auf einen höheren Schaden, Ausmaß: beträchtlich
a: gemäß AJCC-Klassifikation [4] AJCC: American Joint Committee on Cancer; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; UE: unerwünschtes Ereignis	

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 22 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Cobimetinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 22: Cobimetinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation ^b	Vemurafenib	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>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.</p> <p>BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

coBRIM

F. Hoffmann-La Roche. A phase III, double-blind, placebo-controlled study of vemurafenib versus vemurafenib plus GDC-0973 in previously untreated BRAFV600-mutation positive patients with unresectable locally advanced or metastatic melanoma [online]. In: EU-Clinical Trials Register. [Zugriff: 05.01.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003008-11.

F. Hoffmann-La Roche. A Phase III double-blind, placebo-controlled study of vemurafenib versus vemurafenib plus GDC-0973 in previously untreated BRAF600-mutation positive patients with unresectable locally advanced or metastatic melanoma: report no. 1060643; study GO28141; primary clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.

F. Hoffmann-La Roche. A Phase III double-blind, placebocontrolled study of vemurafenib versus vemurafenib plus GDC-0973 in previously untreated BRAF600-mutation positive patients with unresectable locally advanced or metastatic melanoma; study GO28141; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2014.

F. Hoffmann-La Roche. A Phase III double-blind, placebocontrolled study of vemurafenib versus vemurafenib plus GDC-0973 in previously untreated BRAF600-mutation positive patients with unresectable locally advanced or metastatic melanoma; study GO28141; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2015.

F. Hoffmann-La Roche. Safety update report for cobimetinib [unveröffentlicht]. 2015.

F. Hoffmann-La Roche. Efficacy update report for study GO28141 [unveröffentlicht]. 2015.

F. Hoffmann-La Roche. A phase III, double-blind, placebo-controlled study of vemurafenib versus vemurafenib plus GDC-0973 in previously untreated BRAFV600-mutation positive patients with unresectable locally advanced or metastatic melanoma: study GO28141; protocol version 5 [unveröffentlicht]. 2015.

F. Hoffmann-La Roche. A phase III, double-blind, placebo-controlled study of vemurafenib versus vemurafenib plus GDC-0973 in previously untreated BRAFV600-mutation positive patients with unresectable locally advanced or metastatic melanoma: study GO28141; statistical analysis plan version 3 [unveröffentlicht]. 2015.

F. Hoffmann-La Roche. A phase III, double-blind, placebo-controlled study of vemurafenib versus vemurafenib plus GDC-0973 in previously untreated BRAFV600-mutation positive patients with unresectable locally advanced or metastatic melanoma: study GO28141; statistical analysis plan version 1 [unveröffentlicht]. 2015.

F. Hoffmann-La Roche. A phase III, double-blind, placebo-controlled study of vemurafenib versus vemurafenib plus GDC-0973 in previously untreated BRAFV600-mutation positive patients with unresectable locally advanced or metastatic melanoma [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. [Zugriff: 10.09.2015]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>.

Hoffmann-La Roche. A Phase III study comparing vemurafenib vs vemurafenib plus cobimetinib (GDC-0973) in patients with metastatic melanoma: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.10.2015 [Zugriff: 05.01.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01689519>.

Hoffmann-La Roche. A Phase III study comparing vemurafenib vs vemurafenib plus cobimetinib (GDC-0973) in patients with metastatic melanoma: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.10.2015 [Zugriff: 05.01.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01689519>.

Hoffmann-La Roche. coBRIM: A phase 3 study comparing GDC-0973 (cobimetinib), a MEK inhibitor, in combination with vemurafenib vs vemurafenib alone in patients with metastatic melanoma [online]. In: Roche Clinical Trial Registry. 08.05.2015 [Zugriff: 22.10.2015]. URL: <http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=GO28141>.

Larkin J, Ascierto PA, Dreno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med 2014; 371(20): 1867-1876.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt Vemurafenib als zweckmäßige Vergleichstherapie für Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib bei Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation und schließt sich somit der Festlegung des G-BA an. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib zu untersuchen. Die Bewertung sollte anhand patientenrelevanter Endpunkte basierend auf Daten von randomisierten kontrollierten Studien (RCT) erfolgen.

Der Fragestellung und den Ein- und Ausschlusskriterien des pU wird mit folgender Einschränkung gefolgt.

Endpunkte

Die Bewertung des pU erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Der pU nennt aus diesen Kategorien eine Reihe von Endpunkten, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für einige der genannten Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz allerdings nicht unmittelbar. Die in den Einschlusskriterien genannten Endpunkte werden daher auf Patientenrelevanz geprüft. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss patientenrelevanter Endpunkte ist Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCT. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, die Beschreibung des Studiendesigns und der -methodik gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14b) vorzunehmen. Dieser Methodik wird gefolgt.

Patientencharakteristika

Der pU beschreibt die Patienten in der Studie anhand der folgenden Patientencharakteristika: Geschlecht, Ethnie, Alter, Gewicht, geografische Region, ECOG-PS, Grad der Metastasierung, LDH-Wert zu Studienbeginn, behandelte Hirnmetastasen vor Behandlungsbeginn, Zeit seit der Erstdiagnose des Melanoms, vorherige adjuvante Therapie und BRAF-Mutationsstatus.

Die vom pU aufgeführten Patientencharakteristika gewährleisten eine adäquate Beschreibung der Studienpopulation. Es werden dennoch einige Angaben ergänzt (Stadium der Erkrankung beim Screening [Stadium IIIC oder VI] [4], Ausmaß der Metastasierung [Anzahl der Lokalisationen]), während andere Patientencharakteristika nicht dargestellt wurden (zum Beispiel Gewicht).

Endpunkte

Der pU beschreibt die von ihm betrachteten Endpunkte und beschreibt, weshalb sie aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung. Die Auswahl und die sich für die Nutzenbewertung ergebenden Konsequenzen werden in Abschnitt 2.7.2.4.3 beschrieben.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

Meta-Analysen

Da im Dossier nur 1 relevante Studie identifiziert wurde, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Sensitivitätsanalysen

Das Dossier enthält in Abschnitt 4.2.5.4 Angaben zu Sensitivitätsanalysen. Der pU berichtet die in der Studie geplanten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Gesamtmortalität. Es wurde eine Analyse ohne Stratifizierung durchgeführt, sowie eine weitere Analyse, bei der diejenigen Patienten, die eine andere Krebstherapie begannen, zum Zeitpunkt des Behandlungswechsels zensiert wurden. Im Ergebnisteil des Dossiers werden die Ergebnisse für die letztere Analyse nicht berichtet. Es werden keine weiteren Sensitivitätsanalysen für andere in die Dossierbewertung eingeschlossene Endpunkte berichtet. Gründe für die Auswahl und die Beschränkung auf diese speziellen Sensitivitätsanalysen fehlen.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Die Kommentierung der vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren erfolgt in Abschnitt 2.7.2.4.3.

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, das heißt zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Diese wurde hinreichend genau beschrieben und begründet. Der Methodik wird gefolgt.

In der vorliegenden Dossierbewertung liegt für die meisten Endpunkte zu den unerwünschten Ereignissen aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten und informativen Zensierungen ein hohes Verzerrungspotenzial vor (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2). Auch die Subgruppen können sich in ihren Beobachtungszeiten unterscheiden, wodurch es zu unterschiedlichen Stärken der Verzerrung in den Subgruppen kommen kann. Allein durch diese Verzerrung können aus Interaktionstests statistisch signifikante Ergebnisse resultieren. Daher fließen in die vorliegende Nutzenbewertung nur Subgruppenanalysen der Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen ein, für die Belege für eine Interaktion ($p < 0,05$) vorliegen.

Für den Endpunkt gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), für den ausschließlich Ergebnisse der naiven Proportionen vorliegen, wird auf die Berechnung von Interaktionstests verzichtet. Stark unterschiedliche Beobachtungsdauern in den Therapiearmen lassen bereits auf Ebene der Gesamtpopulation lediglich qualitative Aussagen zu.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1 Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Dabei wurden keine zusätzlich relevanten Studien zu Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib identifiziert.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU zur Bewertung des Zusatznutzens von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation enthält eine RCT (coBRIM). In der Studie wurde Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib verglichen.

Für die Studie coBRIM wird der Einschätzung des pU zur Relevanz der Studie gefolgt.

Die in der Studie vorgesehenen Dosisreduktionen aufgrund von Nebenwirkungen entsprachen nicht vollständig den Vorgaben der Fachinformation. Dies stellte die Relevanz der Studie jedoch nicht infrage:

Dosisreduktionen bei Auftreten von UE in der Studie coBRIM

Beim Auftreten von prädefinierten UE sollte die Dosis von Vemurafenib und Cobimetinib / Placebo unabhängig voneinander reduziert werden. Bei bestimmten UE (z. B. Hautausschlag oder Diarrhö) war die Dosisreduktion genau vorgegeben und teilweise auf Vemurafenib oder Cobimetinib (beziehungsweise Placebo) beschränkt.

Dagegen sieht die Fachinformation von Cobimetinib beispielsweise vor, dass beim Auftreten von Diarrhö mit einem CTCAE-Schweregrad ≥ 3 die Dosis sowohl von Cobimetinib als auch von Vemurafenib reduziert werden soll, wenn keine Verbesserung trotz unterstützender Maßnahmen vorliegt [3]. Auch in der Fachinformation von Vemurafenib ist eine Dosisreduktion bei Nebenwirkungen des Schweregrads ≥ 3 vorgesehen [5]. In der Studie sollte beim ersten Auftreten von Diarrhö lediglich die Dosis von Cobimetinib reduziert werden, beim zweiten Auftreten ausschließlich von Vemurafenib. Im Studienprotokoll wurde dabei festgelegt, dass die vorgegebenen Dosisanpassungen nicht das klinische Ermessen des Arztes ersetzen sollten. Anhand der Überprüfung der in der Studie durchgeführten Dosisreduktionen ließ sich zwar der Anteil an Patienten, deren Dosisreduktion nicht gemäß den jeweiligen Fachinformationen erfolgte, nicht abschließend ableiten. Dieser Anteil liegt aber in einem Bereich unter 20 %, sodass insgesamt nicht von einer relevanten Verzerrung der Studienergebnisse auszugehen ist.

Durch die vorgegebenen Dosisanpassungen war es darüber hinaus möglich, dass Patienten im Kombinationsarm durch Absetzen von Vemurafenib lediglich mit Cobimetinib (beziehungsweise Placebo) behandelt wurden. Cobimetinib darf jedoch laut Fachinformation nur in Kombination mit Vemurafenib verabreicht werden [3]. Da dies jedoch nur 3 Patienten betraf, bleibt dies ohne Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Studiendesign

Die Angaben des pU zum Design der Studie coBRIM sind weitgehend ausreichend. Zur besseren Nachvollziehbarkeit wurden einzelne Angaben zum Studiendesign, der Intervention und der Nachbeobachtungsdauer – sofern vorliegend – mit Angaben aus den Studienunterlagen ergänzt.

Angaben zum Studiendesign, den Nachbeobachtungszeiten und Auswertzeitpunkten sind Abschnitt 2.3.2 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

Population

In die Studie coBRIM wurden erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation eingeschlossen, die noch keine vorangegangene systemische Krebstherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms (Stadium IIIc oder Stadium IV) erhalten hatten. Eine vorherige adjuvante Therapie einschließlich einer Immuntherapie war erlaubt.

Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib hat allerdings eine breitere Zulassung und ist zugelassen für erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation unabhängig davon, ob sie bereits eine Krebstherapie zur Behandlung der Erkrankung erhalten haben. Die Fachinformation von Cobimetinib enthält lediglich eine Empfehlung, bei mit einem BRAF-Inhibitor vorbehandelten Patienten andere Behandlungsoptionen in Betracht zu ziehen [3].

Darüber hinaus wurden Patienten mit Hirnmetastasen in die Studie nur unter bestimmten Voraussetzungen eingeschlossen; beispielsweise wenn alle bekannten Läsionen mithilfe eines chirurgischen Eingriffs oder einer stereotaktischen Strahlentherapie erfolgreich behandelt wurden und es dabei keine Hinweise auf Krankheitsprogression für mindestens 3 Wochen nach der Strahlentherapie oder Operation gab. Insgesamt wiesen lediglich 0,6 % der eingeschlossenen Patienten vor Studienbeginn behandelte Hirnmetastasen auf.

Da die Studie coBRIM keine vorbehandelten Patienten und nur einzelne Patienten mit Hirnmetastasen eingeschlossen hat, sind auf Basis dieser Studie zu diesen Patientenpopulationen keine Aussagen möglich.

Insgesamt stellt dies die Eignung der Studie coBRIM für die Ableitung eines Zusatznutzens von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib im Vergleich mit Vemurafenib nicht infrage.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU sind die Ergebnisse der Studie coBRIM auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Er begründet dies unter anderem damit, dass in die Studie überwiegend Patienten kaukasischer Abstammung eingeschlossen wurden und dass auch die Alters- und Geschlechtsverteilung sowie Krankheitscharakteristika wie Stadium, LDH-Wert, Vorbehandlung sowie Typ der BRAF-Mutation die Situation von deutschen Patienten widerspiegeln.

Die Angaben des pU sind größtenteils nachvollziehbar. Insgesamt gibt es keine Hinweise darauf, dass die Studienergebnisse nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Inwieweit die Ergebnisse für unvorbehandelte Patienten (keine vorangegangene systemische Krebstherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms) auf Patienten mit Vorbehandlung übertragbar sind, lässt der pU unerwähnt.

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformation zu der eingeschlossenen Studie / den eingeschlossenen Studien, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 (Anhang 4-E).

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial der Studie coBRIM auf Studienebene als niedrig. Dieser Einschätzung wird gefolgt.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte als niedrig. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials des Endpunkts Gesamtüberleben ist vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung wird gefolgt.

Der Bewertung für alle anderen Endpunkte wird nicht gefolgt. Die Ergebnisse für die Symptomatik (EORTC QLQ-C30), den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) werden entgegen der Bewertung des pU als potenziell hoch verzerrt eingestuft, da unter dem Aspekt „Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips“ nicht berücksichtigt ist, dass in die Auswertungen für diese Endpunkte relevante Anteile von Patienten gar nicht eingegangen sind (> 10 %).

Für die Endpunkte zu den unerwünschten Ereignissen beurteilt der pU das Verzerrungspotenzial mit niedrig. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt, das Verzerrungspotenzial der Endpunkte SUE, Abbruch wegen UE, schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3), sowie spezifische UE (Alopezie, Hyperkeratose, Lichtempfindlichkeitsreaktion, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen und seriöse Retinopathie / Netzhautablösung) wurde mit hoch beurteilt. Die Beobachtungszeit der Patienten für alle Endpunkte der unerwünschten Ereignisse endet in der Studie 28 Tage nach

Therapieabbruch oder zum Beginn einer nachfolgenden antineoplastischen Therapie und wird somit durch den Therapieabbruchgrund gesteuert. Wegen eines möglichen Zusammenhangs zwischen dem Therapieabbruchgrund (der in der Studie maßgeblich aufgrund der Progression erfolgte) und den unerwünschten Ereignissen liegen wahrscheinlich Zensierungen vor, die für diese Endpunkte vorgelegte Überlebenszeitanalyse informativ sind. Bei einem Verhältnis der Behandlungszeiten des Vemurafenibarms gegenüber der des Kombinationsarms aus Cobimetinib und Vemurafenib im für die Bewertung herangezogenen 2. Datenschnitt (19.09.2014) von etwa 65 % ist informative Zensierung in einem deutlichen Umfang möglich. Die Annahme des Cox-Proportional-Hazards-Modells, dass es sich bei den Zensierungen um nicht informative Zensierungen handelt, ist potenziell in deutlichem Umfang verletzt.

Für den Endpunkt gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) liegen nur naive Proportionen vor. Effektmaße, die mithilfe adäquater Verfahren für Überlebenszeiten geschätzt wurden, liegen nicht vor. Die über naive Proportionen geschätzten relativen Risiken für diesen Endpunkt stellen aufgrund der unterschiedlich langen Behandlungsdauer (und damit auch Beobachtungsdauer) keine adäquate Auswertung dar. Sie finden daher nur eingeschränkte Berücksichtigung in der Nutzenbewertung, ohne dass die Größe des Effekts quantifizierbar wäre. Für diesen Endpunkt entfiel eine reguläre Beurteilung des Verzerrungspotenzials.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Datenschnitte

Wie in Abschnitt 2.3.2 beschrieben, wurden während der Studie insgesamt 4 Datenschnitte durchgeführt (09.05.2014, 19.09.2014, 16.01.2015 und 28.08.2015), in denen jedoch nicht durchgehend Ergebnisse für alle relevanten Endpunkte berichtet wurden. Der 4. Datenschnitt weist zwar aufgrund der längeren Beobachtungszeit eine höhere Aussagekraft als frühere Datenschnitte auf, zu diesem Datenschnitt liegen im Dossier aber keine vollständigen Auswertungen vor. Da zum 4. Datenschnitt lediglich Daten zum Endpunkt Gesamtüberleben, jedoch keine Daten zu UE, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zur Morbidität vorliegen, ist auf Basis dieser Ergebnisse keine angemessene Abwägung von positiven und negativen Effekten möglich. Aus diesem Grund wird dieser Datenschnitt für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Für alle Endpunkte bis auf die Endpunkte zu UE werden für die Bewertung Ergebnisse des 3. Datenschnitts herangezogen. Analysen der UE auf Basis des 3. Datenschnitts liegen zwar nicht vor, es kann jedoch für die UE aufgrund des relativ kurzen Zeitabstandes zwischen dem 2. und 3. Datenschnitt (etwa 4 Monate) auf die Ergebnisse des 2. Datenschnitts zurückgegriffen werden.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben werden zusätzlich ergänzend Ergebnisse für den 1. Datenschnitt dargestellt.

Berücksichtigte Endpunkte

Die vom pU in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkte der Studie coBRIM wurden bezüglich ihrer Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität überprüft. Die Ergebnisse dieser Prüfung werden im Folgenden dargestellt. Dabei wird jeweils beschrieben, ob ein Endpunkt in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wird oder nicht.

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist patientenrelevant. In der Studie coBRIM war dieser definiert als Zeitraum zwischen Randomisierung und Tod aufgrund jeglicher Ursache.

Morbidität

- PFS: nicht eingeschlossen

Der pU selbst sieht das PFS als patientenrelevant an. Er begründet dies insbesondere damit, dass die Verzögerung der Progression zu einem verzögerten Eintreten krankheitsspezifischer Symptome sowie einer verzögerten Notwendigkeit einer weiteren Therapielinie führe [7]. Die Initiierung einer Folgetherapie zur Progression könne für den Patienten mit neuen Nebenwirkungen einhergehen. Ein Fortschreiten der Erkrankung sei aufgrund der tumorbedingten Symptomatik zum Beispiel in Form von Atemnot, Schwäche oder Schmerzen für den Patienten sehr direkt spürbar und führe zu einer körperlichen und psychischen Belastung [8]. Weiter schreibt er, schwerwiegende psychologische Belastungen aufgrund der Angst vor einem Progress beziehungsweise aufgrund der Angst durch einen Progress bei einer verzögerten Progression möglicherweise reduziert werden könnten [9].

Es ist nachvollziehbar, dass eine Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung und die damit verbundene Behandlung für Patienten relevant sind. Diese Feststellung begründet jedoch nicht, dass ein Parameter, der zur Messung einer Progression und zur Therapiesteuerung eingesetzt wird, per se geeignet ist, einen patientenrelevanten Therapieeffekt eines Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu beschreiben.

In der Studie coBRIM wurde das PFS als Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder zum Tod jeglicher Ursache definiert. Das Auftreten einer Krankheitsprogression wurde dabei mittels bildgebender Verfahren auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) bestimmt [10]. Der Endpunkt wurde somit nicht über eine vom Patienten wahrnehmbare Symptomatik erfasst. Um anhand der Ergebnisse zum PFS konkrete Aussagen zu den vom pU genannten – mit dem Fortschreiten der Erkrankung einhergehenden – Endpunkten zu treffen (Symptome, psychische Belastungen aufgrund der Angst durch einen Progress), müsste vorausgesetzt sein, dass das PFS ein validierter Surrogatparameter für diese

Endpunkte ist. Entsprechende Nachweise werden in den vom pU zitierten Veröffentlichungen [8,9,11-16] nicht vorgebracht und auch nicht vom pU vorgelegt. Darüber hinaus sind diese Endpunkte selbst direkt messbar und wurden in der Studie coBRIM auch erhoben.

Darüber hinaus merkt der pU an, dass die EMA das PFS neben dem Gesamtüberleben als einen eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt anerkenne, unabhängig davon ob darüber hinaus eine Verbesserung des Gesamtüberlebens gezeigt werden kann [17]. Es ist richtig, dass die EMA in ihrem Leitfaden in Erwägung zieht, dass der Endpunkt PFS einen Nutzen für Patientinnen und Patienten haben kann. Allerdings diskutiert die EMA die Möglichkeit, das PFS als primären Endpunkt in der Studie zu erheben, stets im Zusammenhang mit den Anforderungen an die Zulassung (Nachweis klinischer Wirksamkeit und Unbedenklichkeit); dies gilt auch für die vom pU zitierte Arbeit von Enzmann 2013 [18]. Dies bedingt nicht zwangsläufig, dass dieser Parameter zur Beschreibung eines patientenrelevanten Therapieeffekts eines Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen werden kann. Die EMA betont außerdem, dass das Gesamtüberleben klinisch insgesamt der überzeugendere Endpunkt ist [7,17] und die klinische Relevanz des über die RECIST-Kriterien erhobenen PFS aufgrund fehlender Erfassung von Symptomatik schwer zu bestimmen ist [7].

Zusammenfassend wird das PFS mit der in der Studie vorliegenden Operationalisierung in der vorliegenden Nutzenbewertung daher nicht als patientenrelevanter Endpunkt herangezogen.

- Tumoransprechen: nicht eingeschlossen

Das Tumoransprechen – operationalisiert als beste Gesamtansprechrates beziehungsweise als Dauer des Ansprechens beziehungsweise als Zeit bis zum Ansprechen – wurde in der Studie coBRIM ebenfalls mithilfe bildgebender Verfahren auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) bestimmt [10].

Der pU sieht das Tumoransprechen als eigenständigen, patientenrelevanten Endpunkt an. Er begründet dies damit, dass das Ansprechen für den Patienten direkt fassbar sei und sich positiv auf seine Lebensqualität auswirke [19-22]. Weiterhin beruft sich der pU auf Stellungnahmen und Publikationen der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie [9,14-16].

Das Tumoransprechen wird in der vorliegenden Nutzenbewertung ausschließlich als Surrogatparameter unklarer Validität eingestuft. Die vom pU zitierten Arbeiten [19-22] sind nicht geeignet, die Validität einer Surrogateigenschaft dieses Endpunkts zu belegen. Des Weiteren wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Studie über die EORTC-Funktionsskalen erhoben. Daher geht der Endpunkt Tumoransprechen nicht in die vorliegende Bewertung ein.

- EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen): eingeschlossen

Der krebsspezifische Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) wurde für die Darstellung der Symptomatik der Erkrankung herangezogen. Der EORTC QLQ-C30 ist validiert [23]

Der EORTC QLQ-C30 besteht aus einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus beziehungsweise zur Lebensqualität, 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) sowie Symptomskalen beziehungsweise Symptomen, die mit einzelnen Items erhoben werden (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö). Die einzelnen Items werden auf einer Skala von 1 bis 4 (beziehungsweise 1 bis 7 für die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus) bewertet, die zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert wird. Höhere Werte auf einer Skala bedeuten bei der Lebensqualitätsskala eine höhere Lebensqualität, bei den Funktionsskalen eine bessere Funktion und bei den Symptomskalen eine Verschlechterung der Symptome [24]. Die einzelnen Komponenten des Fragebogens werden separat ausgewertet. Dieser Fragebogen erhebt damit sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch generelle Symptome von Krebspatienten. Der pU ordnet die Symptomskalen des Instruments der Morbidität zu, die Funktionsskalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Der pU gibt im Modul 4 A des Dossiers an, dass für die Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität ausschließlich Ergebnisse des 1. Datenschnitt (09.05.2014) vorliegen. Als maßgebliche Analyse für die Bewertung des Zusatznutzens für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 berücksichtigt er Responderanalysen.

Entgegen der Angaben des pU im Modul 4 A liegen für die Symptomskalen in den Zusatzanalysen für den 3. Datenschnitt zusätzliche Auswertungen vor (mittlere Änderung mittels ANCOVA und mittlere Änderung mittels MMRM, jeweils bis Zyklus 8). Es wird dabei ersichtlich, dass diese Ergebnisse im Vergleich zu den Ergebnissen des 1. Datenschnitts auf mehr Patientendaten beruhen (mittlere Änderung mittels ANCOVA bis Zyklus 8 – 1. Datenschnitt: 78 Patienten im Kombinationsarm versus 3. Datenschnitt: 115 Patienten im Kombinationsarm) und damit aussagekräftiger sind. Für die Bewertung der Endpunkte zu Symptomatik werden daher die Ergebnisse der mittleren Veränderung von Studienbeginn bis Zyklus 8 mittels MMRM auf Basis des 3. Datenschnitts herangezogen. Zwar war der Auswertungszeitraum der Analyse (bis Zyklus 8) im Studienprotokoll nicht prädefiniert, zum Zyklus 8 waren jedoch nur noch wenige Patienten unter Beobachtung (35 % im Kombinationsarm und 22 % im Vemurafenibarm zum 1. Datenschnitt), sodass auf Basis späterer Daten keine aussagekräftige Aussage möglich ist.

- Gesundheitszustand
 - EQ-5D VAS: eingeschlossen

Die Erhebung des Gesundheitszustands über den EQ-5D VAS erfolgt anhand einer VAS von 0 bis 100, auf welcher der Patient die Frage hinsichtlich seines Gesundheitszustands zum Zeitpunkt der Messung beantwortet. Dabei stehen 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand [25].

Der pU ordnet Gesundheitszustand EQ-5D VAS der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu, abweichend vom pU wird dieser Endpunkt der Morbidität zugeordnet.

Als maßgebliche Analysen berücksichtigt der pU die mittlere Änderung mittels MMRM und mittels ANCOVA, jeweils bis Zyklus 8 anhand des 1. Datenschnitts. Entgegen der Angaben des pU im Modul 4 A liegt auch für den Gesundheitszustand in den Zusatzanalysen für den 3. Datenschnitt zusätzliche Auswertungen vor (mittlere Änderung mittels ANCOVA und mittlere Änderung mittels MMRM, jeweils bis Zyklus 8).

Aus den oben beschriebenen Gründen (siehe Ausführungen zum Endpunkt EORTC QLQ-C30 [Symptomskalen]) werden für die Bewertung die Ergebnisse der mittleren Veränderung von Studienbeginn bis Zyklus 8 mittels MMRM (3. Datenschnitt) herangezogen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen): eingeschlossen

Wie bereits oben beschrieben, erhebt das Instrument EORTC QLQ-C30 neben generellen und krankheitsspezifischen Symptomen auch Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: 1 Skala zum globalen Gesundheitsstatus und 5 Funktionskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion).

Als maßgebliche Analyse für die Bewertung des Zusatznutzens für die Funktionskalen des EORTC QLQ-C30 berücksichtigt der pU Responderanalysen auf Basis des 1. Datenschnitts. Analog zu den EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen liegen entgegen der Angaben des pU für diesen Endpunkt auch Daten zum 3. Datenschnitt (19.01.2015) vor, operationalisiert als mittlere Veränderung von Studienbeginn bis Zyklus 8 mittels ANCOVA und mittels MMRM. Aus den oben beschriebenen Gründen wird die Auswertung der mittleren Veränderung von Studienbeginn bis Zyklus 8 mittels MMRM (3. Datenschnitt) herangezogen.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE (Zeit bis zum ersten Ereignis): nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UE wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wird lediglich ergänzend dargestellt.

- Gesamtrate SUE (Zeit bis zum ersten Ereignis): eingeschlossen
- Gesamtrate UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Zeit bis zum ersten Ereignis): eingeschlossen
- Abbruch wegen UE (Zeit bis zum ersten Ereignis): eingeschlossen

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegen mehrere Operationalisierungen vor: Abbruch von beiden Wirkstoffen (Cobimetinib / Placebo und Vemurafenib) und Abbruch jeweils einer Komponente der Therapie (Cobimetinib / Placebo oder Vemurafenib). Da lediglich die Operationalisierung „Abbruch Cobimetinib / Placebo und Vemurafenib wegen UE“ einen Vergleich von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie abbildet, wird ausschließlich diese Operationalisierung herangezogen.

- spezifische UE: teilweise eingeschlossen

Der pU präsentiert in Modul 4 A eine Reihe von spezifischen UE, operationalisiert als Standardised MedDRA Queries (SMQ), High Level Term (HLT), High Level Group Term (HLGT), Adverse Events Group Terms (AEGT, Roche) oder bevorzugten Begriff (Preferred Term). Die Auswahl der UE durch den pU beruht dabei auf den Ereignissen von besonderem Interesse gemäß Studienprotokoll, weiteren unerwünschten Ereignissen von Interesse und den häufigsten unerwünschten Ereignissen (bei $\geq 20\%$ der Patienten in einem der Behandlungsarme). Der Auswahl wird nur teilweise gefolgt.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden patientenrelevante spezifische UE auf Basis der Häufigkeit und auffälliger Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen der Studie coBRIM ausgewählt und eingeschlossen. Zudem konnten auch spezifische UE ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind.

Zur Identifikation der spezifischen UE auf Basis der naiven Proportionen der häufigen UE wurde der 1. Datenschnitt herangezogen, da sich zu diesem Zeitpunkt die Behandlungsdauer in den Studienarmen weniger stark unterschied als zum 2. Datenschnitt. Es liegen keine Angaben zur medianen Behandlungsdauer mit beiden Substanzen (Cobimetinib + Vemurafenib oder Vemurafenib + Placebo) vor. Die Behandlungsdauer in den beiden Studienarmen und daraus folgend der Unterschied in der Behandlungsdauer zwischen den Studienarmen lässt sich aber auf Basis der Behandlungsdauer mit Cobimetinib im Kombinationsarm beziehungsweise mit Placebo im Vemurafenibarm wie folgt näherungsweise berechnen: 1. Datenschnitt: im Vemurafenibarm (Placebo) 87 % der Behandlungsdauer des Kombinationsarms (Cobimetinib); 2. Datenschnitt: 65 %.

Folgende spezifische UE wurden ausgewählt:

Alopezie (bevorzugter Begriff [PT]), Hyperkeratose (PT), Lichtempfindlichkeitsreaktion (PT), Diarrhö (PT), Übelkeit (PT), Erbrechen (PT), seröse Retinopathie / Netzhautablösung (AEGT) und gutartige, bösartige und unspezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen [SOC]). Für alle Endpunkte bis auf gutartige, bösartige und unspezifizierte

Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) lagen adäquate Auswertungen (Zeit bis zum ersten Ereignis) vor.

Für das spezifische UE gutartige, bösartige und unspezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) lagen lediglich naive Raten vor, die aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungsdauer in beiden Studienarmen nur bedingt geeignet sind. Dieses UE wurde auf Basis der naiven Raten in die Nutzenbewertung eingeschlossen und qualitativ interpretiert.

In Anhang B der vorliegenden Nutzenbewertung werden ergänzend alle UE dargestellt, die zum 1. Datenschnitt mit einer Häufigkeit von $\geq 10\%$ in mindestens einem der beiden Behandlungsarme auftraten, sowie alle schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit einer Häufigkeit von $\geq 2\%$ und SUE beziehungsweise Abbrüche wegen UE mit einer Häufigkeit von $\geq 1\%$ (Tabelle 26 bis Tabelle 29).

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU betrachtet in seiner Bewertung eine Reihe von Subgruppenmerkmalen, die in der Studie prädefiniert waren. Von diesen Subgruppen wurden das Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre), Geschlecht (weiblich, männlich), die geografische Region (Nordamerika, Europa, Australien / Neuseeland / andere) und der Grad der Metastasierung (M1a/M1b/IIIC, M1c) berücksichtigt.

Der ECOG-Performance Status bildet in der vom pU gewählten Operationalisierung von 0 (normale, uneingeschränkte Aktivität, wie vor der Erkrankung) beziehungsweise 1 (Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, gehfähig, leichte körperliche Arbeit möglich) den Schweregrad der Erkrankung nicht umfänglich ab [26]. Auf die Untersuchung dieses Subgruppenmerkmals wurde daher verzichtet.

Da lediglich bei 79 % (Interventionsarm) beziehungsweise 83 % (Vergleichsarm) aller Patienten eine Analyse des BRAF-Mutationsstatus durchgeführt wurde, wurden Subgruppenanalysen zum BRAF-Mutationsstatus als nicht aussagekräftig eingeschätzt und daher nicht berücksichtigt.

Die Merkmale vorherige adjuvante Therapie und LDH-Wert zu Studienbeginn zur Untersuchung der Krankheitsschwere wurden nicht herangezogen, da die Krankheitsschwere über das Merkmal Grad der Metastasierung, das zusätzlich als Stratifizierungsfaktor in der Studie verwendet wurde, ausreichend abgedeckt ist.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Cobimetinib herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Cobimetinib herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Cobimetinib herangezogen.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU hat anhand der in einer Richtlinie der EMA [27] angegebenen Kriterien überprüft, ob die Studie coBRIM die regulatorischen Anforderungen erfüllt, um auf Basis einer pivotalen Studie einen Beleg abzuleiten und sieht diese Kriterien für die Studie als erfüllt an.

Der Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. Nachfolgend werden maßgebliche Abweichungen dargestellt. Die Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise erfolgt darüber hinaus anhand der im Methodenpapier des IQWiG beschriebenen Kriterien [6].

Der pU schätzt das Verzerrungspotenzial der Studie coBRIM als niedrig verzerrt ein und geht bei den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen von einer hohen Ergebnissicherheit aus. Der Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene wird gefolgt. Hinsichtlich der Einschätzung für die eingeschlossenen Endpunkte wird für alle Endpunkte bis auf den Endpunkt Gesamtüberleben abweichend ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

Auf Basis der Überschreitung des Signifikanzniveaus von 5 % für die Endpunkte PFS, Tumorsprechen und Gesamtüberleben (zum finalen Datenschnitt 28.08.2015) sieht der pU das Kriterium der statistischen Signifikanz als gegeben an. In der Richtlinie der EMA [27] wird jedoch in der Regel ein Grad der statistischen Signifikanz deutlich besser als das 5 %-Niveau gefordert. In die vorliegende Nutzenbewertung werden die Endpunkte PFS und Tumorsprechen darüber hinaus nicht eingeschlossen. Für den Endpunkt Gesamtüberleben werden abweichend zum Vorgehen des pU die Daten des 3. Datenschnitts vom 16.01.2015 herangezogen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Der p-Wert für den Endpunkt Gesamtüberleben unterschritt darüber hinaus nicht den im Methodenpapier [6] geforderten Wert von $p < 0,001$, sodass dieses Kriterium für den Endpunkt Gesamtmortalität nicht erfüllt ist.

Laut pU ist das Kriterium interne Konsistenz für die Endpunkte Gesamtüberleben, PFS und Tumoransprechen erfüllt. In die vorliegende Nutzenbewertung werden die Endpunkte PFS und Tumoransprechen nicht eingeschlossen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurden zwar keine Effektmodifikationen identifiziert (siehe Abschnitt 2.4.4). Eine Konsistenzprüfung der Ergebnisse (sowohl für den Endpunkt Gesamtüberleben als auch für die anderen relevanten Endpunkte) über Studienzentren hinweg war aber nicht möglich.

Zusammenfassend ist die Studie coBRIM geeignet, maximal Hinweise zum Beispiel auf einen Zusatznutzen abzuleiten.

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU leitet für Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.

Er begründet dies mit der deutlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens, der Verlängerung des PFS, dem verbesserten Tumoransprechen, der Verbesserung der Krankheitssymptomatik (für die Symptome Fatigue, Schlaflosigkeit und Schmerzen) und der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Auf Basis der Effekte zu UE leitet der pU zwar ab, dass die statistische Analyse einen Unterschied zuungunsten der Kombinationstherapie aus Cobimetinib und Vemurafenib zeige, die medizinische Bewertung der Sicherheitsendpunkte rechtfertigt jedoch keine Abwertung des Zusatznutzens. Insgesamt leitet der pU den beträchtlichen Zusatznutzen auf Basis der Ergebnisse der Gesamtpopulation ab. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zieht der pU bei der Ableitung des Zusatznutzens für die einzelnen Endpunkte nicht heran, da er diese als zufällig und nicht fazitrelevant einstuft.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich der Ergebnissicherheit auf Endpunktebene (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2), der Relevanz der Endpunkte und der zu berücksichtigten Datenschnitte (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Aus den Ergebnissen der Subgruppenanalysen ergibt sich für die Endpunkte schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) und Lichtempfindlichkeitsreaktion jeweils ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Grad der Metastasierung. Beim Endpunkt Schmerzen zeigt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter.

Eine detaillierte Bewertung zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Cobimetinib eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Cobimetinib herangezogen.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Bewertung.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das BRAF-V600-Mutation-positive, maligne Melanom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Cobimetinib als erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation [3].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass für Patienten mit nicht resezierbarem, metastasiertem Melanom ein Bedarf an Therapien bestehe, mit denen höhere Ansprechraten und eine Verlängerung des Gesamtüberlebens erreicht werden können. Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib schließt dem pU zufolge diese Versorgungslücke.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU unterteilt die GKV-Zielpopulation in folgende 2 Subgruppen:

- Subgruppe 1 – Patienten mit Fernmetastasen,
- Subgruppe 2 – Patienten mit im Referenzjahr aufgetretenem nicht resezierbarem Melanom (Stadium IIIB und IIIC).

Für Subgruppe 1 zieht der pU die Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamts für die Jahre 2004 bis 2013 und die Bevölkerungszahlen heran [28-31]. Mittels einer linearen Regression [32] prognostiziert der pU für das Jahr 2016 die Anzahl der am malignen Melanom verstorbenen Patienten (3328). Er nimmt an, dass diese Patienten Fernmetastasen hatten. Zudem geht der pU davon aus, dass ein Teil der Patienten mit Fernmetastasen nicht am malignen Melanom versterben und somit nicht in der entsprechenden Todesursachenstatistik erfasst werden. Diesen Anteil setzt der pU mit 13,8 % an, entsprechend dem Anteil der Patienten mit einer Überlebenszeit von ≥ 5 Jahren [33]. Daher beziffert der pU die Anzahl der Patienten in der Subgruppe 1 mit 3861.

Subgruppe 2 umfasst 2 Patientengruppen: a) neu erkrankte Patienten mit einem nicht resezierbarem Melanom im Stadium IIIB oder IIIC bei Diagnosestellung; b) Patienten mit einem nicht resezierbarem Melanom im Stadium IIIB oder IIIC im Referenzjahr, die bei Diagnosestellung ein Melanom im Stadium I oder II hatten.

Für die Patientengruppe a) geht der pU in 3 Schritten vor: (1.) Der pU prognostiziert mittels einer linearen Regression [32] für das Jahr 2016 die Inzidenz des malignen Melanoms (23 899 Patienten). (2.) Der pU entnimmt die Anteile der Tumorstadien bei Diagnosestellung (inklusive Substadien) dem Zentralregister Malignes Melanom, das 14 267 inzidente Fälle der Jahre 2005 bis 2014 in der Auswertung berücksichtigt [34]. So beträgt der Anteil der Stadien I und II gemeinsam 84,8 %, des Stadiums IIIB 6,32 % und des Stadiums IIIC 2,2 %. (3.) Für jedes (Sub-)Stadium weist der pU den Anteil der Fälle mit nicht resezierbarem Tumor aus (Tabelle 3-7 in Modul 3 A des Dossiers, Seite 36). Die Stadien IIIB und IIIC haben eine Nichtresezierbarkeit von jeweils 12,1 % und 16,3 %. In den Stadien IA bis IIIA ist der Tumor in allen Fällen resezierbar. Die Angaben zur Resezierbarkeit entnimmt der pU einer Auswertung des klinischen Hautkrebsregisters Tübingen, die 4875 inzidente Fälle der Jahre 2005 bis 2014 umfasst [33]. Für die Patientengruppe a) wird eine Anzahl von 183 neu erkrankten Patienten mit nicht resezierbarem Melanom im Stadium IIIB und von 86 Patienten im Stadium IIIC ermittelt.

Für die Patientengruppe b) geht der pU analog zur Patientengruppe a) in 3 Schritten vor. (1.) 84,8 % der 23 899 neu erkrankten Patienten befinden sich bei Diagnosestellung im Stadium I oder II [32,34]. (2.) Davon entwickeln 6,89 % der Patienten ein Tumor im Stadium IIIB und 3,79 % der Patienten ein Tumor im Stadium IIIC. (3.) Die Stadien IIIB und IIIC haben eine Nichtresezierbarkeit von jeweils 12,1 % und 16,3 % [33]. Für die Patientengruppe b) wird eine Anzahl von 296 Patienten ermittelt, die im Referenzjahr ein nicht resezierbares Melanom der Stadien IIIB oder IIIC entwickeln.

Die Subgruppen 1 und 2 addieren sich zu 4426 Patienten. Daraus ergibt sich unter Berücksichtigung des Patientenanteils mit einer BRAF-V600-Mutation (43,9 % [35]) und des GKV-Anteils (89 %) eine GKV-Zielpopulation von 1730 Patienten.

Um die Unsicherheit bezüglich des Ergebnisses zu berücksichtigen, führt der pU Sensitivitätsanalysen durch. Er variiert die Werte für die Parameter 5-Jahres-Überlebensrate, Anteile der Stadien IIIB und IIIC an den neu erkrankten Patienten sowie Anteile der nicht resezierbaren Tumore daran und BRAF-Mutationsrate (Tabelle 3-8 in Modul 3 A des Dossiers, Seite 39). Daraus ergibt sich eine Spanne der GKV-Zielpopulation von 1519 bis 1930 Patienten.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Herleitung der Subgruppen 1 und 2 in der Zielpopulation durch den pU ist insgesamt nachvollziehbar. Er vernachlässigt jedoch eine Subgruppe bei der Ermittlung der Zielpopulation: Subgruppe 3 – bereits in früheren Jahren erkrankte Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (alle Stadien außer Stadium IV). Der pU gibt diesbezüglich an, dass „für die Behandlung die akut mit einem nicht resezierbarem Melanom diagnostizierten Patienten relevant sind und nicht Patienten, deren Diagnose bereits mehrere Jahre zurückliegt“ (Modul 3 A des Dossiers, Seite 34). Er nennt als Begründung, dass das nicht resezierbare Melanom mittelfristig zum Tod führt. Diese Begründung ist nicht

nachvollziehbar, da Cobimetinib auch für Patienten, deren Diagnose bereits mehrere Jahre zurückliegt, infrage kommt.

Des Weiteren ist es auffällig, dass Tumore der Stadien IA bis IIIA dem klinischen Hautkrebsregister Tübingen zufolge zu 100 % resezierbar sind [33]. Im Abgleich mit den Daten der SEER-Datenbank [36], die in den vorangegangenen Dossiers im Indikationsgebiet des malignen Melanoms herangezogen wurden, weichen die Anteile der nicht resezierbaren Tumore deutlich ab.

Zudem ist die Repräsentativität der Angaben des Hautkrebsregisters Tübingen in Bezug auf Krankheitsmerkmale eingeschränkt aufgrund der speziellen Fallzusammensetzung, da die Universitäts-Hautklinik in Tübingen auf Hauttumoren spezialisiert ist.

Trotz der fehlenden Quantifizierung der Subgruppe 3 stellt die Größe der Zielpopulation von 1730 (1519 bis 1930) Patienten insgesamt eine plausible Untergrenze dar.

Des Weiteren sind die durchgeführten Sensitivitätsanalysen insgesamt nachvollziehbar und plausibel. Für den Anteil der nicht resezierbaren Tumore der Stadien IA bis IIIA wäre es ebenfalls sinnvoll eine Sensitivitätsanalyse durchzuführen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht davon aus, dass sowohl die Inzidenz als auch die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in den nächsten Jahren zunehmen.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Vemurafenib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.10.2015 wieder. Cobimetinib ist mit Stand vom 15.12.2015 erstmalig in der Lauer-Taxe abrufbar. Die Angaben des pU geben korrekt diesen Stand wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die Angaben des pU zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen entsprechen den Fachinformationen.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 181 522,21 € für Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib sowie mit 93 108,37 € für Vemurafenib. Diese Angaben sind plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass im Jahr 2016 574 GKV-Patienten mit einer Therapie mit Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib behandelt werden.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Herleitung der Subgruppen 1 und 2 in der Zielpopulation durch den pU ist insgesamt nachvollziehbar. Die Größe der Zielpopulation von 1730 (1519 bis 1930) Patienten stellt eine plausible Untergrenze dar.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib und Vemurafenib als Monotherapie sind ebenfalls plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Cobimetinib wird in Kombination mit Vemurafenib angewendet zur Behandlung bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 23 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 23: Cobimetinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation ^b	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>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 24: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Cobimetinib + Vemurafenib	erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	1730 (1519–1930)	Die Herleitung der Subgruppen 1 und 2 in der Zielpopulation durch den pU ist insgesamt nachvollziehbar. Die Größe der Zielpopulation stellt eine plausible Untergrenze dar.
<p>a: Angaben des pU BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform B; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 25: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a	Kommentar
Cobimetinib + Vemurafenib	erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	181 522,21	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient sind plausibel.
Vemurafenib		93 108,37	
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert.

„Qualifikation der Ärzte / Ärztinnen

Die Behandlung mit Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib soll von einem qualifizierten, in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Diagnostik

Vor Behandlungsbeginn muss bei Patienten ein BRAF-V600-Mutation-positiver Tumorstatus durch einen validierten Test nachgewiesen worden sein.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Cobimetinib beträgt 60 mg (3 Tabletten zu je 20 mg) einmal täglich.

Cobimetinib wird in einem Zyklus von 28 Tagen eingenommen. Jede Dosis besteht aus drei Tabletten zu je 20 mg (60 mg) und muss an 21 aufeinanderfolgenden Tagen einmal täglich eingenommen werden (Tag 1 bis Tag 21 - Behandlungsphase); gefolgt von 7 Tagen Pause (Tag 22 bis Tag 28 - Behandlungspause). Jeder weitere Behandlungszyklus mit Cobimetinib sollte nach Ende der 7-tägigen Behandlungspause beginnen.

Die Behandlung mit Cobimetinib sollte fortgeführt werden, bis der Patient davon nicht mehr profitiert oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität.

Die Entscheidung, ob die Dosis von einer oder von beiden Behandlungen reduziert werden soll, sollte anhand der Beurteilung der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit für den Patienten durch den verordnenden Arzt erfolgen. Eine Dosisanpassung von Cobimetinib ist unabhängig von einer Dosisanpassung von Vemurafenib vorzunehmen.

Art der Anwendung

Cobimetinib ist zum Einnehmen. Die Tabletten müssen als Ganzes mit Wasser geschluckt werden. Die Tabletten können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es gibt nur begrenzte Daten für die Kombination von Cobimetinib und Vemurafenib bei Patienten, deren Erkrankung unter einer vorhergehenden Therapie mit einem BRAF-Inhibitor fortschritt. Diese Daten zeigen, dass die Wirksamkeit der Kombination bei diesen Patienten geringer ist. Deshalb sollten in dieser mit einem BRAF-Inhibitor vorbehandelten Population andere Behandlungsoptionen vor der Behandlung mit der Kombination in Betracht gezogen werden. Die Behandlungssequenz nach Progression unter einer Therapie mit einem BRAF-Inhibitor ist nicht etabliert.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Behandlung und mindestens drei Monate nach Behandlungsende mit Cobimetinib zwei wirksame Methoden der Empfängnisverhütung anzuwenden.

Cobimetinib sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, die Anwendung ist nach gründlicher Abwägung des Nutzens für die Mutter und der Risiken für den Fötus eindeutig notwendig.

Unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Behandlung für die Mutter muss die Entscheidung getroffen werden, entweder das Stillen oder die Behandlung mit Cobimetinib abzubrechen.

Dies ist eine Zusammenfassung. Detaillierte Angaben finden sich in der Fachinformation und dem Risk-Management-Plan.“

5 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
3. Roche. Cotellic 20 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 11.2015 [Zugriff: 30.01.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009; 27(36): 6199-6206.
5. Roche. Zelboraf 240 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 10.2015 [Zugriff: 30.01.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
7. European Medicines Agency. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for oncology for revision of the anticancer guideline; EMA/768937/2012 [online]. 27.11.2012. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/01/WC50013712_9.pdf.
8. Kasparian NA, McLoone JK, Butow PN. Psychological responses and coping strategies among patients with malignant melanoma: a systematic review of the literature. *Arch Dermatol* 2009; 145(12): 1415-1427.
9. Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie. Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß § 35a SGB V [online]. 04.07.2012 [Zugriff: 22.05.2015]. URL: https://hautkrebs.files.wordpress.com/2012/07/stellungnahme_ado_iqwig_vemurafenib_final.pdf.
10. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45(2): 228-247.
11. Schwartz FW. Kurzgutachten im Auftrag der Roche Pharma AG [unveröffentlicht]. 2011.

12. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß § 35a SGB V; Vemurafenib: IQWiG Bericht Nr. 133; veröffentlicht am 15. Juni 2012; Vorgangsnummer 2012-03-15-D-029 [online]. 05.07.2012 [Zugriff: 26.06.2015]. URL: <http://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Verumafenib%20DGHO%20Stellungnahme%2020120705.pdf>.
13. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dabrafenib: veröffentlicht am 2. Januar 2014; Vorgangsnummer 2013-10-01-D-076; IQWiG Bericht Nr. 203 [online]. 23.01.2014. URL: <http://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Dabrafenib%20DGHO%20Stellungnahme%2020140123.pdf>.
14. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und O. Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß § 35a SGB V; Vandetanib: IQWiG Bericht Nr. 134; veröffentlicht am 15. Juni 2012; Vorgangsnummer 2012-03-15-D-030 [online]. 05.07.2012. URL: <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Vandetanib%20DGHO%20Stellungnahme%2020120705.pdf>.
15. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel: Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010 [online]. 26.11.2010. URL: <http://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/g-ba/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf>.
16. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013: eine Standortbestimmung. Berlin: DGHO; 2013. (Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO; Band 2). URL: http://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf.
17. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man; EMA/CHMP/205/95/Rev.4 [online]. 13.12.2012. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf.
18. Enzmann H, Broich K. Krebs: alles ganz anders? Besonderheiten onkologischer Arzneimittel aus Sicht der Arzneimittelzulassung. Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes 2013; 107: 120-128.
19. Shin DB, Bang SM, Park SH, Kang HG, Jue JI, Han SH et al. Correlation of quality of life with tumor response in patients receiving palliative chemotherapy for advanced gastrointestinal tumors. Med Oncol 2008; 25(1): 81-87.
20. Wu YL, Fukuoka M, Mok TS, Saijo N, Thongprasert S, Yang JC et al. Tumor response and health-related quality of life in clinically selected patients from Asia with advanced non-small-cell lung cancer treated with first-line gefitinib: post hoc analyses from the IPASS study. Lung Cancer 2013; 81(2): 280-287.

21. Modi S, Panageas KS, Duck ET, Bach A, Weinstock N, Dougherty J et al. Prospective exploratory analysis of the association between tumor response, quality of life, and expenditures among patients receiving paclitaxel monotherapy for refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(17): 3665-3673.
22. Victorson D, Soni M, Cella D. Metaanalysis of the correlation between radiographic tumor response and patient-reported outcomes. *Cancer* 2006; 106(3): 494-504.
23. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(5): 365-376.
24. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. EORTC QLQ-C30 scoring manual. Brüssel: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001. URL: <http://www.eortc.be/qol/files/SCmanualQLQ-C30.pdf>.
25. Van Reenen M, Oppe M. EQ-5D-3L user guide: basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument [online]. 04.2015 [Zugriff: 24.02.2016]. URL: http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/Folders_Flyers/EQ-5D-3L_UserGuide_2015.pdf.
26. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5(6): 649-655.
27. European Medicines Agency. Points to consider on application with: 1. meta-analysis; 2. one pivotal study [online]. 31.05.2001 [Zugriff: 16.02.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003657.pdf.
28. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres; Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität (Grundlage Zensus 2011) [online]. In: Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 02.12.2014 [Zugriff: 10.09.2015]. URL: https://www.gbe-bund.de/gbe10/express.prc_expr?p_aid=40412174&p_uid=gast&p_sprachkz=D&p_var=0&nnummer=10&p_indsp=&p_ityp=H&p_hlpnr=2&p_lfd_nr=5&p_sprache=D&p_news=&p_janein=J.
29. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung zum Stichtag 31.12. des jeweiligen Jahres; Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität (Grundlage Zensus BRD 1987, DDR 1990) [online]. In: Gesundheitsberichterstattung des Bundes. [Zugriff: 23.07.2015]. URL: <https://www.gbe-bund.de/gbe10/i?i=561:15932942D>.
30. Statistisches Bundesamt. Datenbankabfrage: Tabelle 23211-0004; Gestorbene; Deutschland, Jahre (1999-2013), Todesursachen (Bösartiges Melanom der Haut), Geschlecht (beide), Altersgruppen (alle Ausprägungen) [online]. In: GENESIS-Online. [Zugriff: 29.07.2015]. URL: <https://www-genesis.destatis.de>.

31. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060: Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung [online]. 28.04.2015.
URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060Presse5124204159004.pdf;jsessionid=DD8C73B3D41BE7D386F5BE68006CF5C6.cae2?_blob=publicationFile.
32. Roche Pharma. Technisches Dokument zur Erläuterung des epidemiologischen Modells zu Cobimetinib (Cotellic) [unveröffentlicht]. 2015.
33. Garbe C, Eigentler T, Keim U, Leiter U. Gutachten: Metastatisierung des Melanoms bei Erstdiagnose und im Krankheitsverlauf; Melanomspezifisches Überleben nach AJCC Stadien; Kollektiv von 14.267 Patienten aus dem Zentralregister Malignes Melanom der Diagnosejahre 2005 – 2014 [unveröffentlicht]. 2015.
34. Garbe C, Eigentler T, Keim U, Leiter U. Gutachten: Resektabilität des Melanoms nach Stadien; Metastatisierung des Melanoms bei Erstdiagnose und im Krankheitsverlauf; melanomspezifisches Überleben nach AJCC Stadien; Kollektiv von 4.875 Patienten der Universitäts-Hautklinik Tübingen der Diagnosejahre 2005 – 2014 [unveröffentlicht]. 2015.
35. Eigentler T, Jradi Z, Hassel JC, Heinzerling L, Starz H, Berneburg M et al. Which melanoma patient carries a BRAF-mutation? A comparison of predictive models [eingereichtes Manuskript]. 2015.
36. Roche Pharma. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Vemurafenib (Zelboraf); Modul 3 A; monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 17.02.2012 [Zugriff: 01.03.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-111/2012-02-17_Modul3A_Vemurafenib.pdf.

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (3. Datenschnitt)

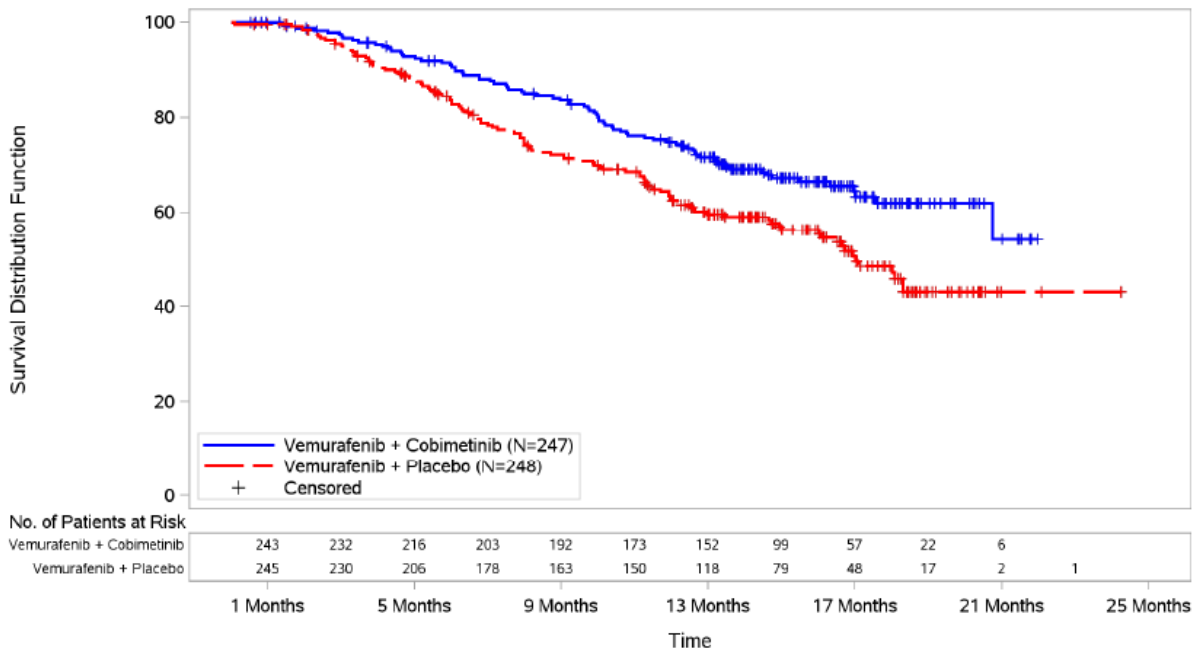


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben (3. Datenschnitt) – RCT, direkter Vergleich: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib

Anhang B – Ergebnisse zu NebenwirkungenTabelle 26: Häufige UE ($\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Cobimetinib + Vemurafenib N = 254	Vemurafenib N = 239
coBRIM^b		
Gesamtrate UE	250 (98,4)	233 (97,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	211 (83,1)	204 (85,4)
Ausschlag	99 (39,0)	85 (35,6)
Lichtempfindlichkeitsreaktion	72 (28,3)	38 (15,9)
Alopezie	35 (13,8)	70 (29,3)
Hyperkeratose	26 (10,2)	68 (28,5)
Pruritus	47 (18,5)	41 (17,2)
Ausschlag makulo-papulös	37 (14,6)	37 (15,5)
trockene Haut	31 (12,2)	37 (15,5)
Dermatitis akneiform	33 (13,0)	22 (9,2)
Erythem	21 (8,3)	30 (12,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	198 (78,0)	140 (58,6)
Diarrhö	144 (56,7)	67 (28,0)
Übelkeit	99 (39,0)	57 (23,8)
Erbrechen	54 (21,3)	29 (12,1)
Obstipation	23 (9,1)	25 (10,5)
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	170 (66,9)	151 (63,2)
Ermüdung	82 (32,3)	74 (31,0)
Fieber	66 (26,0)	53 (22,2)
Asthenie	44 (17,3)	33 (13,8)
Ödem peripher	27 (10,6)	25 (10,5)
Untersuchungen	173 (68,1)	108 (45,2)
Alaninaminotransferase erhöht	60 (23,6)	43 (18,0)
Aspartataminotransferase erhöht	56 (22,0)	30 (12,6)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	44 (17,3)	41 (17,2)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	76 (29,9)	7 (2,9)

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Häufige UE ($\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Cobimetinib + Vemurafenib N = 254	Vemurafenib N = 239
coBRIM^b		
alkalische Phosphatase im Blut erhöht	35 (13,8)	19 (7,9)
Kreatinin im Blut erhöht	29 (11,4)	18 (7,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	126 (49,6)	138 (57,7)
Arthralgie	83 (32,7)	96 (40,2)
Schmerz in einer Extremität	19 (7,5)	32 (13,4)
Myalgie	26 (10,2)	23 (9,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	105 (41,3)	81 (33,9)
Augenerkrankungen	114 (44,9)	67 (28,0)
Chororetinopathie	30 (11,8)	1 (0,4)
Erkrankungen des Nervensystems	94 (37,0)	83 (34,7)
Kopfschmerz	36 (14,2)	36 (15,1)
Geschmacksstörung	33 (13,0)	25 (10,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	85 (33,5)	69 (28,9)
Appetit vermindert	48 (18,9)	46 (19,2)
gutartige, bösartige und unspezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	51 (20,1)	101 (42,3)
Papillom der Haut	11 (4,3)	25 (10,5)
Plattenepithelkarzinom der Haut	7 (2,8)	27 (11,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	50 (19,7)	65 (27,2)
Husten	18 (7,1)	26 (10,9)
Gefäßerkrankungen	57 (22,4)	38 (15,9)
Hypertonie	36 (14,2)	19 (7,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	43 (16,9)	48 (20,1)
Sonnenbrand	33 (13,0)	38 (15,9)
psychiatrische Erkrankungen	36 (14,2)	38 (15,9)

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Häufige UE ($\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib (Fortsetzung)

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Cobimetinib + Vemurafenib N = 254	Vemurafenib N = 239
SOC ^a PT ^a		
coBRIM^b		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	37 (14,6)	30 (12,6)
Anämie	26 (10,2)	17 (7,1)
Herzerkrankungen	32 (12,6)	23 (9,6)
a: MedDRA Version 16.1 b: Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 09.05.2014 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 27: Häufige SUE ($\geq 1\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Cobimetinib + Vemurafenib N = 254	Vemurafenib N = 239
coBRIM^b		
Gesamtrate SUE	75 (29,5)	60 (25,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	12 (4,7)	9 (3,8)
Ausschlag	4 (1,6)	1 (0,4)
Ausschlag makulo-papulös	3 (1,2)	2 (0,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	11 (4,3)	9 (3,8)
Diarrhö	3 (1,2)	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12 (4,7)	5 (2,1)
Erkrankungen des Nervensystems	10 (3,9)	6 (2,5)
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (3,5)	4 (1,7)
Fieber	6 (2,4)	3 (1,3)
Untersuchungen	9 (3,5)	4 (1,7)
Alaninaminotransferase erhöht	3 (1,2)	1 (0,4)
Aspartataminotransferase erhöht	3 (1,2)	1 (0,4)
gutartige, bösartige und unspezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,4)	11 (4,6)
Keratoakanthom	0	3 (1,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	5 (2,0)	6 (2,5)
Herzerkrankungen	6 (2,4)	3 (1,3)
Vorhofflimmern	3 (1,2)	0
Augenerkrankungen	6 (2,4)	2 (0,8)
Chororetinopathie	3 (1,2)	0
Netzhautablösung	3 (1,2)	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	7 (2,8)	1 (0,4)
Dehydratation	5 (2,0)	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (1,2)	5 (2,1)
Pleuraerguss	0	3 (1,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4 (1,6)	3 (1,3)

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Häufige SUE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib (Fortsetzung)

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Cobimetinib + Vemurafenib N = 254	Vemurafenib N = 239
SOC^a		
PT^a		
coBRIM^b		
Erkrankungen des Immunsystems	3 (1,2)	0
Überempfindlichkeit	3 (1,2)	0
a: MedDRA Version 16.1		
b: Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 09.05.2014		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 28: Häufige Therapieabbrüche wegen UE ($\geq 1\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Cobimetinib + Vemurafenib N = 254	Vemurafenib N = 239
SOC ^a PT ^a		
coBRIM^b		
Gesamtrate Therapieabbrüche wegen UE	32 (12,6)	28 (11,7)
Untersuchungen	10 (3,9)	4 (1,7)
Aspartataminotransferase erhöht	5 (2,0)	1 (0,4)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	3 (1,2)	3 (1,3)
Alaninaminotransferase erhöht	4 (1,6)	1 (0,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	9 (3,5)	5 (2,1)
Ausschlag	4 (1,6)	1 (0,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (1,2)	4 (1,7)
Augenerkrankungen	5 (2,0)	1 (0,4)
Netzhautablösung	3 (1,2)	0
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (1,6)	2 (0,8)
Fieber	3 (1,2)	0
Erkrankungen des Nervensystems	2 (0,8)	3 (1,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (1,2)	1 (0,4)
a: MedDRA Version 16.1		
b: Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 09.05.2014		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 29: Häufige UE mit CTCAE-Grad 3–4 oder 5 ($\geq 2\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib

Studie	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Cobimetinib + Vemurafenib N = 254	Vemurafenib N = 239
SOC^a		
PT^a		
coBRIM^b		
Gesamtrate UE mit CTCAE-Grad 3–4 oder 5	165 (65,0)	142 (59,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	59 (23,2) ^b	45 (18,8) ^b
Ausschlag	15 (5,9)	12 (5,0)
Lichtempfindlichkeitsreaktion	6 (2,4)	0
Hyperkeratose	0	5 (2,1)
Ausschlag makulo-papulös	16 (6,3)	13 (5,4)
Dermatitis akneiform	6 (2,4)	4 (1,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	27 (10,6) ^b	12 (5,0) ^b
Diarrhö	16 (6,3)	0
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	20 (7,9) ^b	16 (6,7) ^b
Ermüdung	10 (3,9)	8 (3,3)
Untersuchungen	80 (31,5) ^b	44 (18,4) ^b
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	30 (11,8)	25 (10,5)
Alaninaminotransferase erhöht	29 (11,4)	15 (6,3)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	26 (10,2)	0
Aspartataminotransferase erhöht	21 (8,3)	5 (2,1)
alkalische Phosphatase im Blut erhöht	11 (4,3)	4 (1,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	14 (5,5) ^b	24 (10,0) ^b
Arthralgie	6 (2,4)	12 (5,0)
Schmerz in einer Extremität	3 (1,2)	6 (2,5)
Myalgie	1 (0,4)	6 (2,5)
Augenerkrankungen	8 (3,1) ^b	3 (1,3) ^b
Netzhautablösung	6 (2,4)	0

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Häufige UE mit CTCAE-Grad 3–4 oder 5 ($\geq 2\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Cobimetinib + Vemurafenib N = 254	Vemurafenib N = 239
coBRIM^b		
gutartige, bösartige und unspezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	22 (8,7)	56 (23,4)
Basalzellkarzinom	10 (3,9)	5 (2,1)
Plattenepithelkarzinom der Haut	6 (2,4)	27 (11,3)
Keratoakanthom	2 (0,8)	18 (7,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	21 (8,3) ^b	10 (4,2) ^b
Hyponatriämie	6 (2,4)	1 (0,4)
Gefäßerkrankungen	12 (4,7)	6 (2,5)
Hypertonie	10 (3,9)	6 (2,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	4 (1,6) ^b	9 (3,8) ^b
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12 (4,7) ^b	5 (2,1) ^b
Erkrankungen des Nervensystems	12 (4,7) ^b	13 (5,4) ^b
Herzkrankungen	7 (2,8) ^b	3 (1,3) ^b
a: MedDRA Version 16.1		
b: Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 09.05.2014		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Böhm, Markus	ja	ja / nein	ja / nein	ja / nein	ja	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?