

IQWiG-Berichte – Nr. 393

**Cobimetinib –
Addendum zum Auftrag A15-52**

Addendum

Auftrag: A16-20
Version: 1.0
Stand: 12.05.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Cobimetinib – Addendum zum Auftrag A15-52

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

26.04.2016

Interne Auftragsnummer:

A16-20

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Natalia Wolfram
- Catharina Brockhaus
- Wolfram Groß
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Cobimetinib, Melanom, Nutzenbewertung

Keywords: Cobimetinib, Melanoma, Benefit Assessment

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Nachgereichte Daten.....	2
3 Ergebnisse zum Zusatznutzen	3
3.1 Verzerrungspotenzial.....	3
3.2 Ergebnisse	4
3.3 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	8
3.4 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	10
3.5 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	15
4 Literatur	18
Anhang A – Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zum 4. und 5. Datenschnitt.....	19

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib	3
Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidität: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik) – RCT, direkter Vergleich: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib (3. Datenschnitt vom 16.01.2015)	5
Tabelle 3: Ergebnisse (Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib (3. Datenschnitt vom 16.01.2015)	6
Tabelle 4: Ergebnisse (Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen): Zeit bis zum ersten Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib (2. Datenschnitt vom 19.09.2014)	7
Tabelle 5: Subgruppen (Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen) – RCT, direkter Vergleich: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib (3. Datenschnitt vom 16.01.2015)	9
Tabelle 6: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib	11
Tabelle 7: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib im Vergleich zu Vemurafenib	16
Tabelle 8: Cobimetinib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	17
Tabelle 9: Ergebnisse (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib (4. Datenschnitt vom 28.08.2015)	19
Tabelle 10: Ergebnisse (Nebenwirkungen: Zeit bis zum ersten Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib (5. Datenschnitt vom 30.09.2015)	20

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben zum 4. Datenschnitt (28.08.2015).....	19

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core-30
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 26.04.2016 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag A15-52 (Cobimetinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [1]) beauftragt.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme zur Dossierbewertung [2-4] hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) ergänzende Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens übermittelt, die über die Angaben im Dossier zu Cobimetinib [5] hinausgehen. Dabei handelt es sich insbesondere um Ergebnisse zum EORTC QLQ-C30 und zu unerwünschten Ereignissen (UE). Der Auftrag des G-BA umfasst die Bewertung der vom pU vorgelegten Daten.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Nachgereichte Daten

Aus den Stellungnahmen des pU wurden folgende Analysen für das vorliegende Addendum berücksichtigt:

- Responderanalysen für EORTC-QLQ C30 für den 3. Datenschnitt (16.01.2015)
- Überlebenszeitanalysen für den Endpunkt „gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ für den 2. Datenschnitt (19.09.2014).
- Ergebnisse zum Gesamtüberleben für den 4. Datenschnitt (28.08.2015) sowie Überlebenszeitanalysen für UE für den 5. Datenschnitt (30.09.2015)

Die Responderanalysen für den EORTC-QLQ C30 sowie die Überlebenszeitanalyse für den Endpunkt „gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ wurden ergänzend zu den bereits in der Dossierbewertung vorliegenden Analysen für die Abwägung der Effekte zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogen. Kurz nach dem 3. Datenschnitt wurde die Erhebung von Daten zum EORTC-QLQ C30 beendet, Ergebnisse zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen deshalb für spätere Datenschnitte nicht mehr vor.

Die Angaben zum Gesamtüberleben für den 4. Datenschnitt sowie zu UE für den 5. Datenschnitt wurden herangezogen, um zu prüfen, ob diese Daten die Gesamtaussage zum Zusatznutzen auf Basis der Datenschnitte, die alle Endpunkte umfassen, infrage stellen.

3 Ergebnisse zum Zusatznutzen

3.1 Verzerrungspotenzial

Tabelle 1 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte. Abweichend von der Dossierbewertung wurde das Verzerrungspotenzial für den EORTC QLQ-C30 und das UE „gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ auf Basis der nachgereichten Analysen bewertet.

Tabelle 1: 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
coBRIM	N	N	H ^{b,c}	H ^b	H ^{b,c}	H ^c	H ^c	H ^c	H ^c
<p>a: beinhaltet die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): „Alopezie (PT)“, „Hyperkeratose (PT)“, „Lichtempfindlichkeitsreaktion (PT)“, „Diarrhö (PT)“, „Übelkeit (PT)“, „Erbrechen (PT)“, „Seröse Retinopathie / Netzhautablösung (AEGT)“, „gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (SOC)“</p> <p>b: Anteil an fehlenden Werten in der Auswertung beträgt > 10 %</p> <p>c: unterschiedliche Beobachtungszeiten bei potenziell informativer Zensierung</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; 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</p>									

Durch die vom pU nachgereichten Analysen ergibt sich im Vergleich zur Dossierbewertung A15-52 keine abweichende Einschätzung des Verzerrungspotenzials. Das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte bis auf den Endpunkt Gesamtüberleben wird als hoch eingestuft.

3.2 Ergebnisse

Tabelle 2 und Tabelle 3 fassen die vom pU nachgereichten Ergebnisse der Responderanalysen für die Endpunkte zu Morbidität (Symptomatik) und gesundheitsbezogene Lebensqualität zusammen. In Tabelle 4 ist das Ergebnis für das spezifische UE „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven zu diesen Endpunkten liegen nicht vor. Die Ergebnisse für die Endpunkte Gesamtüberleben, Gesundheitszustand und weitere Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen sind der Dossierbewertung A15-52 [1] zu entnehmen.

Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidity: Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik) – RCT, direkter Vergleich: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib (3. Datenschnitt vom 16.01.2015)

Studie Endpunkt Subskala	Cobimetinib + Vemurafenib		Vemurafenib		Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib HR ^a [95 %-KI]; p-Wert ^b
	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^c					
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik^d					
Dyspnoe	206	k. A. 104 (50,5)	204	k. A. 81 (39,7)	1,14 [0,85; 1,53]; 0,359
Fatigue	206	k. A. 147 (71,4)	204	k. A. 155 (76,0)	0,74 [0,59; 0,93]; 0,011
Schlaflosigkeit	206	k. A. 87 (42,2)	204	k. A. 106 (52,0)	0,61 [0,46; 0,82]; < 0,001
Schmerzen	206	k. A. 120 (58,3)	204	k. A. 145 (71,1)	0,60 [0,47; 0,77]; < 0,001
Appetitverlust	206	k. A. 114 (55,3)	204	k. A. 113 (55,4)	0,88 [0,68; 1,15]; 0,357
Diarrhoe	206	k. A. 148 (71,8)	204	k. A. 101 (50,0)	1,94 [1,51; 2,50]; < 0,001
Übelkeit und Erbrechen	206	k. A. 120 (58,3)	204	k. A. 111 (54,4)	1,08 [0,83; 1,40]; 0,561
Verstopfung	206	k. A. 80 (38,8)	204	k. A. 76 (37,3)	0,93 [0,68; 1,28]; 0,654
<p>a: stratifiziert nach geografischer Region und Grad der Metastasierung b: Log-Rank-Test c: Ergebnisse des 3. Datenschnitts vom 16.01.2015 d: Zeit bis zur Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus</p>					

Tabelle 3: Ergebnisse (Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib (3. Datenschnitt vom 16.01.2015)

Studie Endpunkt Subskala	Cobimetinib + Vemurafenib		Vemurafenib		Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib HR ^a [95 %-KI]; p-Wert ^b
	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^c					
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen – Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität^d					
globaler Gesundheitsstatus	206	k. A. 125 (60,7)	204	k. A. 133 (65,2)	0,78 [0,61; 1,00]; 0,047
körperliche Funktion	206	k. A. 108 (52,4)	204	k. A. 119 (58,3)	0,70 [0,54; 0,91]; 0,009
Rollenfunktion	206	k. A. 146 (70,9)	204	k. A. 138 (67,6)	0,94 [0,75; 1,19]; 0,627
emotionale Funktion	206	k. A. 102 (49,5)	204	k. A. 96 (47,1)	0,91 [0,69; 1,21]; 0,518
kognitive Funktion	206	k. A. 117 (56,8)	204	k. A. 119 (58,3)	0,84 [0,65; 1,08]; 0,174
soziale Funktion	206	k. A. 131 (63,6)	204	k. A. 132 (64,7)	0,81 [0,63; 1,03]; 0,084
a: stratifiziert nach geografischer Region und Grad der Metastasierung b: Log-Rank-Test c: Ergebnisse des 3. Datenschnitts vom 16.01.2015 d: Zeit bis zur Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus					

Tabelle 4: Ergebnisse (Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen): Zeit bis zum ersten Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib (2. Datenschnitt vom 19.09.2014)

Studie Endpunkt	Cobimetinib + Vemurafenib		Vemurafenib		Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	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					
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	247	k. A. 60 (24,3)	246	k. A. 107 (43,5)	0,41 [0,30; 0,56]; < 0,001
a: Log-Rank-Test b: Ergebnisse des 2. Datenschnitts vom 19.09.2014 HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus					

Morbidität

Symptomatik

Für die Endpunkte **Schlaflosigkeit** und **Schmerzen** zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib. Es ergibt sich für beide Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für den Endpunkt **Diarrhö** zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib. Es ergibt sich für Diarrhö ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für den Endpunkt **Fatigue**, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib. Das Ausmaß des Effekts ist bei diesem Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen ist jedoch nicht mehr als geringfügig, ein Zusatznutzen von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib ist damit für Fatigue nicht belegt.

Für die Endpunkte **Dyspnoe**, **Appetitverlust**, **Übelkeit und Erbrechen** sowie **Verstopfung** zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Endpunkte **globaler Gesundheitsstatus** und **körperliche Funktion** zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib. Zusätzlich zeigt sich für beide Endpunkt jeweils ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (siehe Abschnitt 3.3). Aus diesem Grund wurde eine separate Interpretation der Ergebnisse für Patienten, die jünger als 65 Jahre sind, und für ältere Patienten durchgeführt. Daraus ergibt sich für beide Endpunkte 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 die Endpunkte **Rollenfunktion**, **emotionale Funktion**, **kognitive Funktion** und **soziale Funktion** zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. 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

Spezifisches UE „gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“

Für den Endpunkt „gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib. Für diesen Endpunkt ergibt sich trotz des hohen Verzerrungspotenzials ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib. Die Ergebnissicherheit wird nicht herabgestuft, da deutlich mehr Ereignisse im kürzer beobachteten Vemurafenibarm auftraten und somit nicht davon auszugehen ist, dass die beobachtete Effektrichtung und –größe allein aufgrund einer Verzerrung auftritt.

3.3 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten und informativer Zensierung liegt für die Responderanalysen zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein hohes Verzerrungspotenzial vor, das in den Subgruppen unterschiedlich stark ausgeprägt sein könnte. Aufgrund dieser Unsicherheit fließen in die Bewertung nur Analysen ein, für die Belege für eine Interaktion vorliegen ($p < 0,05$). Nachfolgend werden ausschließlich die Ergebnisse zu den vom pU nachgereichten Subgruppenanalysen präsentiert, bei denen zudem statistisch signifikante und relevante Ergebnisse in mindestens einer Subgruppe vorliegen.

Tabelle 5: Subgruppen (Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen) – RCT, direkter Vergleich: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib (3. Datenschnitt vom 16.01.2015)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Cobimetinib + Vemurafenib		Vemurafenib		Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib	
	N	Mediane Zeit bis Ereignis (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis Ereignis (Monate) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert
coBRIM^a						
globaler Gesundheitsstatus						
Alter						
< 65 Jahre	154	k. A. 90 (58,4)	143	k. A. 97 (67,8)	0,66 [0,49; 0,88]	0,005
≥ 65 Jahre	52	k. A. 35 (67,3)	61	k. A. 36 (59,0)	1,24 [0,78; 1,99]	0,373
					Interaktion:	0,030 ^b
körperliche Funktion						
Alter						
< 65 Jahre	154	k. A. 72 (46,8)	143	k. A. 83 (58,0)	0,58 [0,42; 0,80]	0,001
≥ 65 Jahre	52	k. A. 36 (69,2)	61	k. A. 36 (59,0)	1,14 [0,72; 1,81]	0,577
					Interaktion:	0,018 ^b
a: Ergebnisse des 3. Datenschnitts vom 16.01.2015						
b: Likelihood-Ratio Test						
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; ; n: Anzahl Patienten mit (mindesten einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus						

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Endpunkte **globaler Gesundheitsstatus** und **körperliche Funktion** zeigt sich jeweils ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Für Patienten < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib. In der Gruppe der Patienten ≥ 65 Jahre zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Darab ergibt sich für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus und körperliche Funktion für Patienten < 65 Jahre jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für

Patienten ≥ 65 Jahre 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.

3.4 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene unter Berücksichtigung der vom pU nachgereichten Daten zur Symptomatik, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und dem Endpunkt „gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ dargestellt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [6].

Tabelle 6: 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 (3. Datenschnitt: 16.01.2015)		
Gesamtüberleben	Median: n. e. vs. 17,0 HR: 0,65 [0,49; 0,87]; p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität $0,85 \leq KI_o < 0,95$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Morbidität (3. Datenschnitt: 16.01.2015)		
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen		
Dyspnoe	Median: k. A. vs. k. A. HR: 1,14 [0,85; 1,53]; p = 0,359	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue	Median: k. A. vs. k. A. HR: 0,74 [0,59; 0,93]; p = 0,011	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	Median: k. A. vs. k. A. 0,61 [0,46; 0,82]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,80 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Schmerzen	Median: k. A. vs. k. A. HR: 0,60 [0,47; 0,77]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $KI_o < 0,80$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Appetitverlust	Median: k. A. vs. k. A. HR: 0,88 [0,68; 1,15]; p = 0,357	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	Median: k. A. vs. k. A. HR: 1,94 [1,51; 2,50]; p < 0,001 HR: 0,52 [0,40; 0,66] ^c Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen geringerer Nutzen, Ausmaß: beträchtlich
Übelkeit und Erbrechen	Median: k. A. vs. k. A. HR: 1,08 [0,83; 1,40]; p = 0,561	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung	Median: k. A. vs. k. A. HR: 0,93 [0,68; 1,28]; p = 0,654	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
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] ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 6: 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
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (3. Datenschnitt: 16.01.2015)		
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen		
globaler Gesundheitsstatus		
Alter		
< 65 Jahre	Median: k. A. vs. k. A. HR: 0,66 [0,49; 0,88]; p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,80 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
≥ 65 Jahre	Median: k. A. vs. k. A. HR: 1,24 [0,78; 1,99]; p = 0,373	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion		
< 65 Jahre	Median: k. A. vs. k. A. HR: 0,58 [0,42; 0,80]; p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,80 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
≥ 65 Jahre	Median: k. A. vs. k. A. HR: 1,14 [0,72; 1,81]; p = 0,577	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	Median: k. A. vs. k. A. HR: 0,94 [0,75; 1,19]; p = 0,627	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	Median: k. A. vs. k. A. HR: 0,91 [0,69; 1,21]; p = 0,518	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	Median: k. A. vs. k. A. HR: 0,84 [0,65; 1,08]; p = 0,174	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	Median: k. A. vs. k. A. HR: 0,81 [0,63; 1,03]; p = 0,084	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen (2. Datenschnitt: 19.09.2014)		
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

(Fortsetzung)

Tabelle 6: 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
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3		
Grad der Metastasierung ^c		
IIIc, M1a, M1b	Median: k. A vs. k. A HR: 1,76 [1,23; 2,53] HR: 0,57 [0,40; 0,81] ^c 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
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 ^c		
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] ^c 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] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,80$ höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

(Fortsetzung)

Tabelle 6: 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
Übelkeit	Median: k. A vs. k. A HR: 1,80 [1,31; 2,47] HR: 0,56 [0,40; 0,76] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
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)	Median: k. A. vs. k. A. HR: 0,41 [0,30; 0,56]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis ^f	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5% geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o).</p> <p>c: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens.</p> <p>d: Zusatznutzen angenommen bei oberen bzw. unteren KI-Grenzen < -0,2 oder > 0,2</p> <p>e: gemäß AJCC-Klassifikation [7]</p> <p>f: Das Ereignis trat im Cobimetinib + Vemurafenibarm trotz der längeren Beobachtungszeit seltener auf als im Vemurafenibarm.</p> <p>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</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>		

3.5 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Durch die vom pU nachgereichten Analysen ergeben sich im Vergleich zur Dossierbewertung A15-52 zusätzliche positive Effekte von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib für die Symptomatik (Schlaflosigkeit) und – für Patienten < 65 Jahre – für gesundheitsbezogene Lebensqualität (globaler Gesundheitsstatus und körperliche Funktion). Der positive Effekt bei Schmerzen zeigt sich durch die Berücksichtigung der Responderanalysen auf Ebene der Gesamtpopulation. Darüber hinaus wird das Ausmaß des Zusatznutzens beim Endpunkt gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) als erheblich quantifiziert. Auf Seite der negativen Effekten wird der höhere Schaden von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib für das mit dem EORTC QLQ-C30 erhobene Symptom Diarrhö abweichend von der Dossierbewertung als beträchtlich quantifiziert.

Tabelle 7 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 7: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib im Vergleich zu Vemurafenib

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität Gesamtüberleben: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	
Nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ EORTC QLQ-C30 Symptomskalen: Schlaflosigkeit: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering ▪ EORTC QLQ-C30 Symptomskalen: Schmerzen: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich ▪ EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen: Globaler Gesundheitsstatus: <ul style="list-style-type: none"> ▫ < 65 Jahre: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering ▪ EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen: Körperliche Funktion: <ul style="list-style-type: none"> ▫ < 65 Jahre: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering 	Nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ EORTC QLQ-C30 Symptomskalen: Diarrho: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: beträchtlich
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ gutartige, bösartige und nicht spezifizierete Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen): Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich 	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
<p>a: gemäß AJCC-Klassifikation [7] AJCC: American Joint Committee on Cancer; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

Im Unterschied zur Dossierbewertung A15-52 stehen den unverändert beträchtlichen negativen Effekten zusätzliche positive Effekte gegenüber, die für die gutartigen, bösartigen und nicht spezifizierten Neubildungen das Ausmaß erheblich erreichen. Daraus ergibt sich

eine Änderung der Einschätzung des Zusatznutzens im Vergleich zur Dossierbewertung. Die zusätzlichen positiven Effekte führen dazu, dass das Ausmaß des Zusatznutzens von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib als beträchtlich eingestuft wird. Ergebnisse des 4. und 5. Datenschnitts (siehe Anhang A) ändern diese Einschätzung nicht.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: 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 beträchtlichen Zusatznutzen

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 [8]. 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

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

4 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cobimetinib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-52 [online]. 11.03.2016 [Zugriff: 08.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 375). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-52_Cobimetinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
2. Roche Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 375: Cobimetinib; Nutzenbewertung gemäß §35a SGBV; Dossierbewertung; Auftrag A15-52. [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/205/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Roche Pharma. Cobimetinib (Cotellic): ergänzende Unterlagen zum Dossier Cotellic im Rahmen der Stellungnahme gemäß 5. Kapitel § 19 Absatz 1 VerfO; Kombinationstherapie mit Vemurafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation; Anlage B; unerwünschte Ereignisse; Datenschnitt September 2015. [Demnächst verfügbar unter <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/205/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Genentech/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: report no. 1067294; study GO28141; update clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.
5. Roche Pharma. Cobimetinib (Cotellic): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGBV; Modul 4 A; Kombinationstherapie mit Vemurafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 26.11.2015 [Zugriff: 06.05.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1253/2015-11-26_Modul4_Cobimetinib.pdf.
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. 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.
8. Roche. Cotellic 20 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 11.2015 [Zugriff: 30.01.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

Anhang A – Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zum 4. und 5. Datenschnitt

Tabelle 9: Ergebnisse (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib (4. Datenschnitt vom 28.08.2015)

Studie Endpunkt	Cobimetinib + Vemurafenib		Vemurafenib		Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
coBRIM					
Gesamtüberleben					
4. Datenschnitt (28.08.2015)	247	22,3 [20,3; n. e.] 114 (46,2)	248	17,4 [15,0; 19,8] 141 (56,9)	0,70 [0,55; 0,90]; 0,005
a: Ergebnisse aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell adjustiert bezüglich geographischer Region und Grad der Metastasierung.					
b: Log-Rank-Test					
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit einem Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus					

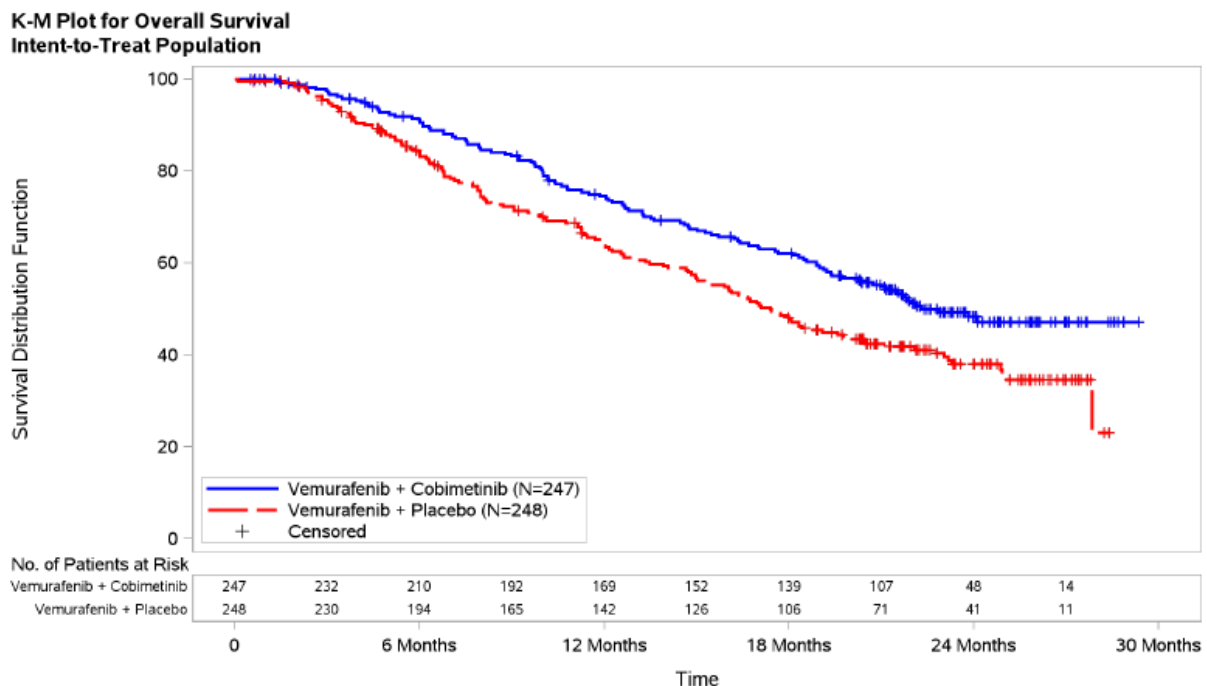


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben zum 4. Datenschnitt (28.08.2015)

Tabelle 10: Ergebnisse (Nebenwirkungen: Zeit bis zum ersten Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib (5. Datenschnitt vom 30.09.2015)

Studie Endpunkt	Cobimetinib + Vemurafenib		Vemurafenib		Cobimetinib + Vemurafenib vs. Vemurafenib HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	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. 245 (99,2)	246	k. A. 241 (98,0)	–
SUE	247	k. A. 92 (37,2)	246	k. A. 69 (28,0)	1,20 [0,88; 1,64]; 0,251
Abbruch wegen UE	247	k. A. 41 (16,6)	246	k. A. 22 (8,9)	1,63 [0,97; 2,74]; 0,064
UE mit CTCAE- Grad ≥ 3	247	k. A. 186 (75,3)	246	k. A. 151 (61,4)	1,32 [1,06; 1,64]; 0,011
Alopezie	247	k. A. 41 (16,6)	246	k. A. 75 (30,5)	0,42 [0,29; 0,62]; < 0,001
Hyperkeratose	247	k. A. 25 (10,1)	246	k. A. 67 (27,2)	0,29 [0,18; 0,47]; < 0,001
Lichtempfindlich- keitsreaktion	247	k. A. 84 (34,0)	246	k. A. 48 (19,5)	1,73 [1,21; 2,46]; 0,002
Diarrhoe	247	k. A. 150 (60,7)	246	k. A. 82 (33,3)	2,41 [1,84; 3,15]; < 0,001
Übelkeit	247	k. A. 105 (42,5)	246	k. A. 64 (26,0)	1,78 [1,31; 2,43]; < 0,001
Erbrechen	247	k. A. 63 (25,5)	246	k. A. 34 (13,8)	1,88 [1,24; 2,85]; 0,003
Seröse Retinopathie / Netzhautablösung	247	k. A. 67 (27,1)	246	k. A. 9 (3,7)	8,07 [4,02; 16,19]; < 0,001
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	247	k. A. 67 (27,1)	246	k. A. 110 (44,7)	0,44 [0,32; 0,59]; < 0,001
a: Log-Rank-Test					
b: Ergebnisse des 5. Datenschnitts vom 30.09.2015					
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					