

**Dossier zur Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V**

*Cobimetinib (Cotellic®)*

Roche Pharma AG

**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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>13</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>14</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>18</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	19
4.2 Methodik.....	31
4.2.1 Fragestellung.....	31
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	34
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	36
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	36
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	36
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	37
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	39
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	39
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	41
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	41
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	42
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	50
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	51
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	52
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	62
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	65
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	65
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	66
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	70
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	71
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	85
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	86
4.3.1.3.1 Endpunkte - RCT.....	87
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben (OS) – RCT.....	87
4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT.....	97
4.3.1.3.1.3 Tumoransprechen – RCT.....	106
4.3.1.3.1.4 Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30 – RCT....	114

4.3.1.3.1.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 – RCT .....	128
4.3.1.3.1.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der VAS des EQ-5D – RCT.....	140
4.3.1.3.1.7	Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	146
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	182
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	244
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	251
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	251
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	251
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	251
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	252
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	252
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	255
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	255
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	255
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	256
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	256
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	256
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	258
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	258
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	258
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	259
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	259
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	259
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	260
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	260
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	260
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	260
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	263
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	270
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	270
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	270
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	271
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	271
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	271
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	272
4.7	Referenzliste.....	273
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>282</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>		<b>287</b>

<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>	<b>290</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....</b>	<b>291</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>	<b>309</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>327</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien .....	20
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse aus der RCT GO28141 (coBRIM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (für die Nutzenbewertung herangezogenen Datenschnitte).....	22
Tabelle 4-3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (nur Endpunkte mit signifikanten Unterschieden zwischen den Armen) aus der RCT GO28141 (coBRIM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	30
Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien .....	35
Tabelle 4-5: Darstellung der Häufigkeiten von Zentren, Ländern und Regionen in den Kategorien gesamt, weniger als 10 Patienten bzw. gleich oder mehr als 10 Patienten .....	56
Tabelle 4-6: Anzahl der berechneten Interaktionstests .....	60
Tabelle 4-7: Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartende Zufallsbefunde bei verschiedenen, gegebenen Signifikanzniveaus .....	61
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	66
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	70
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	72
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Demografie, Studie GO28141 [coBRIM], ITT-Population) .....	74
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Krankheitscharakteristika, Studie GO28141 [coBRIM], ITT-Population) .....	75
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Behandlungsdauer [Tage], Studie GO28141 [coBRIM], Safety-Population) ...	76
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dauer des Follow-up [Monate], Studie GO28141 [coBRIM]).....	77
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patientendisposition, Studie GO28141 [coBRIM], ITT-Population) .....	77
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Behandlungsabbruch [Primärgründe], Studie GO28141 [coBRIM], Safety-Population) .....	78

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Protokoll-konformer Behandlungswechsel, Studie GO28141 [coBRIM], ITT-Population).....	78
Tabelle 4-21: Überblick über die im Dossier untersuchten Endpunkte und Datenschnitte der Studie GO28141 (coBRIM).....	84
Tabelle 4-22: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	87
Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Fortsetzung .....	87
Tabelle 4-25: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS).....	88
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben (OS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	89
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt 09. Mai 2014, ITT-Population).....	91
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt 16. Januar 2015, ITT-Population)..	93
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt 28. August 2015, ITT-Population) .....	95
Tabelle 4-30: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben (PFS) .....	98
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben (PFS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	99
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt 09. Mai 2014, ITT-Population) .....	101
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt 16. Januar 2015, ITT-Population).....	104
Tabelle 4-34: Operationalisierung von Tumoransprechen (beste Gesamtansprechrates [BORR], Dauer des Ansprechens [DOR] und Zeit bis zum Ansprechen [TTR]).....	107
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen (beste Gesamtansprechrates [BORR], Dauer des Ansprechens [DOR] und Zeit bis zum Ansprechen [TTR]) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-36: Ergebnisse für Tumoransprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt 09. Mai 2014, ITT-Population)....	109
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Tumoransprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt 16. Januar 2015, ITT-Population)	112
Tabelle 4-38: Operationalisierung von Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30 .....	116

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	117
Tabelle 4-40: Anteil der Patienten mit Bewertung des EORTC QLQ-C30.....	118
Tabelle 4-41: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (klinisch signifikante Zunahme des Scores um $\geq 10$ Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt 09. Mai 2014, PRO-Population) .....	120
Tabelle 4-42: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verbesserung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (klinisch signifikante Abnahme des Scores um $\geq 10$ Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt 09. Mai 2014, PRO-Population) .....	122
Tabelle 4-43: Ergebnisse für die Scores zu Baseline und Veränderung der Scores der Symptomskalen von Baseline zu Zyklus 8 Tag 1 anhand des EORTC QLQ-C30 aus RCT (ANCOVA) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt 09. Mai 2014, PRO-Population) .....	124
Tabelle 4-44: Ergebnisse für die Veränderung der Scores der Symptomskalen von Baseline zu Zyklus 8 Tag 1 anhand des EORTC QLQ-C30 aus RCT (MMRM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt 09. Mai 2014, PRO-Population) .....	127
Tabelle 4-45: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30.....	129
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	130
Tabelle 4-47: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (klinisch signifikante Abnahme des Scores um $\geq 10$ Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt 09. Mai 2014, PRO-Population) .....	133
Tabelle 4-48: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (klinisch signifikante Zunahme des Scores um $\geq 10$ Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt 09. Mai 2014, PRO-Population) .....	134
Tabelle 4-49: Ergebnisse für die Scores zu Baseline und Veränderung der Scores des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen von Baseline zu Zyklus 8 Tag 1 anhand des EORTC QLQ-C30 aus RCT (ANCOVA) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt 09. Mai 2014, PRO-Population) ..	136
Tabelle 4-50: Ergebnisse für die Veränderung der Scores des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen von Baseline zu Zyklus 8 Tag 1 anhand des EORTC QLQ-C30 aus RCT (MMRM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt 09. Mai 2014, PRO-Population) .....	139
Tabelle 4-51: Operationalisierung von EQ-5D .....	141

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	141
Tabelle 4-53: Anteil der Patienten mit Bewertung des EQ-5D VAS.....	142
Tabelle 4-54: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (Baseline und Veränderung von Baseline zu Zyklus 8 Tag 1) anhand der VAS des EQ-5D aus RCT (ANCOVA) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt 09. Mai 2014, PRO-Population) .....	144
Tabelle 4-55: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (Baseline und Veränderung von Baseline zu Zyklus 8 Tag 1) anhand der VAS des EQ-5D aus RCT (MMRM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt 09. Mai 2014, PRO-Population) .....	145
Tabelle 4-56: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignissen.....	147
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	148
Tabelle 4-58: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse von Interesse .....	149
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Gesamtrate unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, Datenschnitt 19. September 2014, Studie GO28141 [coBRIM]) .....	152
Tabelle 4-60: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, Datenschnitt 19. September 2014, Studie GO28141 [coBRIM]).....	153
Tabelle 4-61: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse des CTCAE-Grades $\geq 3$ sowie Grad 3, 4 und 5 getrennt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, Datenschnitt 19. September 2014, Studie GO28141 [coBRIM]).....	154
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Therapieabbrüche von Vem und/oder Cobi/Plc aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, Datenschnitt 19. September 2014, Studie GO28141 [coBRIM]) .....	157
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse Fatigue (Erschöpfung), Pyrexie (Fieber) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, Datenschnitt 19. September 2014, Studie GO28141 [coBRIM]).....	158
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse Diarrhoe (Durchfall), Nausea (Übelkeit), Vomiting (Erbrechen), verminderter Appetit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, Datenschnitt 19. September 2014, Studie GO28141 [coBRIM]).....	160
Tabelle 4-65: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse Pneumonitis, Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, Datenschnitt 19. September 2014, Studie GO28141 [coBRIM]).....	162
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse Anämie, Hämorrhagien (Blutungen), Thrombozytopenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, Datenschnitt 19. September 2014, Studie GO28141 [coBRIM]) .....	164
Tabelle 4-67: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (Laborparameter): Erhöhungen in Leberfunktionsabnormalitäten vom CTCAE-Grad $\geq 3$ , Kreatin-Phosphokinase im Serum vom CTCAE-Grad $\geq 3$ , erhöhte Kreatin-Phosphokinase im Serum, erhöhte ALT, erhöhte	

AST aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, Datenschnitt 19. September 2014, Studie GO28141 [coBRIM]).....	166
Tabelle 4-68: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse Retinalvenenverschluss, Netzhautablösung oder zentrale seröse Retinopathie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, Datenschnitt 19. September 2014, Studie GO28141 [coBRIM]).....	170
Tabelle 4-69: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse Photosensitivität vom CTCAE-Grad $\geq 3$ , Photosensitivitätsreaktionen, Rash/Exanthem (Hautausschlag) vom CTCAE-Grad $\geq 3$ , Rash/Exanthem (Hautausschlag), Alopezie (Haarausfall), Hyperkeratose, kutane primäre Malignitäten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, Datenschnitt 19. September 2014, Studie GO28141 [coBRIM]).....	172
Tabelle 4-70: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nicht-kutanes Neoplasma aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, Datenschnitt 19. September 2014, Studie GO28141 [coBRIM]).....	177
Tabelle 4-71: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse Kardiale Ereignisse/LVEF-Reduktion vom CTCAE-Grad $\geq 2$ , QTc-Intervall-Verlängerung vom CTCAE-Grad $\geq 3$ , Hypertension aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, Datenschnitt 19. September 2014, Studie GO28141 [coBRIM]).....	178
Tabelle 4-72: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse Arthralgie, Hyperglykämie/neuer Beginn eines Diabetes, Hypersensitivität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, Datenschnitt 19. September 2014, Studie GO28141 [coBRIM]) .....	180
Tabelle 4-73: Übersicht über Interaktionstests (Datenschnitt am 09. Mai 2014) .....	186
Tabelle 4-74: Subgruppenanalysen für Gesamtüberleben (OS) (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 09. Mai 2014, ITT-Population) .....	188
Tabelle 4-75: Subgruppenanalysen für PFS (Prüfarzt-Einschätzung, Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 09. Mai 2014, ITT-Population) .....	189
Tabelle 4-76: Subgruppenanalysen für PFS (IRF-Einschätzung, Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 09. Mai 2014, ITT-Population) .....	190
Tabelle 4-77: Subgruppenanalysen für BORR (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 09. Mai 2014, ITT-Population) .....	191
Tabelle 4-78: Subgruppenanalysen für DOR (Prüfarzt-Einschätzung, Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 09. Mai 2014, ITT-Population) .....	192
Tabelle 4-79: Subgruppenanalysen für TTR (Prüfarzt-Einschätzung, Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 09. Mai 2014, ITT-Population) .....	193
Tabelle 4-80: Subgruppenanalysen für die Verschlechterung der Symptomskala Fatigue (Erschöpfung) des EORTC QLQ-C30 (klinisch signifikante Zunahme des Scores um $\geq 10$ Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 09. Mai 2014, PRO-Population) .....	194
Tabelle 4-81: Subgruppenanalysen für die Verschlechterung der Symptomskala Nausea (Übelkeit) und Vomiting (Erbrechen) des EORTC QLQ-C30 (klinisch signifikante Zunahme des Scores um $\geq 10$ Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 09. Mai 2014, PRO-Population).....	195

Tabelle 4-82: Subgruppenanalysen für die Verschlechterung der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 (klinisch signifikante Zunahme des Scores um $\geq 10$ Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 09. Mai 2014, PRO-Population).....	197
Tabelle 4-83: Subgruppenanalysen für die Verschlechterung der Symptomskala Atemnot des EORTC QLQ-C30 (klinisch signifikante Zunahme des Scores um $\geq 10$ Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 09. Mai 2014, PRO-Population).....	198
Tabelle 4-84: Subgruppenanalysen für die Verschlechterung der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (klinisch signifikante Zunahme des Scores um $\geq 10$ Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 09. Mai 2014, PRO-Population) .....	200
Tabelle 4-85: Subgruppenanalysen für die Verschlechterung der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (klinisch signifikante Zunahme des Scores um $\geq 10$ Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 09. Mai 2014, PRO-Population) .....	201
Tabelle 4-86: Subgruppenanalysen für die Verschlechterung der Symptomskala Diarrhoe (Durchfall) des EORTC QLQ-C30 (klinisch signifikante Zunahme des Scores um $\geq 10$ Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 09. Mai 2014, PRO-Population) .....	202
Tabelle 4-87: Subgruppenanalysen für die Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (klinisch signifikante Abnahme des Scores um $\geq 10$ Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 09. Mai 2014, PRO-Population) .....	203
Tabelle 4-88: Subgruppenanalysen für die Verschlechterung der Rollenfunktionsskala des EORTC QLQ-C30 (klinisch signifikante Abnahme des Scores um $\geq 10$ Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 09. Mai 2014, PRO-Population) .....	205
Tabelle 4-89: Subgruppenanalysen für die Verschlechterung der körperlichen Funktionsskala des EORTC QLQ-C30 (klinisch signifikante Abnahme des Scores um $\geq 10$ Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 09. Mai 2014, PRO-Population) .....	207
Tabelle 4-90: Subgruppenanalysen für die Verschlechterung der kognitiven Funktionsskala des EORTC QLQ-C30 (klinisch signifikante Abnahme des Scores um $\geq 10$ Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 09. Mai 2014, PRO-Population) .....	208
Tabelle 4-91: Übersicht über Interaktionstests (Datenschnitt am 19. September 2014).....	209
Tabelle 4-92: Subgruppenanalysen für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 19. September 2014, Safety-Population).....	212
Tabelle 4-93: Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad $\geq 3$ (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 19. September 2014, Safety-Population) .....	213
Tabelle 4-94: Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 3 (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 19. September 2014, Safety-Population) .....	214

Tabelle 4-95: Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 4 (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 19. September 2014, Safety-Population) .....	215
Tabelle 4-96: Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 5 (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 19. September 2014, Safety-Population) .....	215
Tabelle 4-97: Subgruppenanalysen für Fatigue (Erschöpfung) (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 19. September 2014, Safety-Population).....	217
Tabelle 4-98: Subgruppenanalysen für Pyrexie (Fieber) (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 19. September 2014, Safety-Population) .....	217
Tabelle 4-99: Subgruppenanalysen für Diarrhoe (Durchfall) (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 19. September 2014, Safety-Population) .....	219
Tabelle 4-100: Subgruppenanalysen für verminderter Appetit (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 19. September 2014, Safety-Population).....	220
Tabelle 4-101: Subgruppenanalysen für Anämie (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 19. September 2014, Safety-Population) .....	221
Tabelle 4-102: Subgruppenanalysen für Hämorrhagien (Blutungen) (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 19. September 2014, Safety-Population).....	222
Tabelle 4-103: Subgruppenanalysen für Thrombozytopenie (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 19. September 2014, Safety-Population) .....	223
Tabelle 4-104: Subgruppenanalysen für Erhöhung der Kreatin-Phosphokinase im Serum vom CTCAE-Grad $\geq 3$ (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 19. September 2014, Safety-Population).....	224
Tabelle 4-105: Subgruppenanalysen für erhöhte Kreatin-Phosphokinase im Serum (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 19. September 2014, Safety-Population).....	225
Tabelle 4-106: Subgruppenanalysen für erhöhte ALT (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 19. September 2014, Safety-Population) .....	226
Tabelle 4-107: Subgruppenanalysen für erhöhte AST (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 19. September 2014, Safety-Population) .....	226
Tabelle 4-108: Subgruppenanalysen für Retinalvenenverschluss (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 19. September 2014, Safety-Population).....	228
Tabelle 4-109: Subgruppenanalysen für Netzhautablösung oder zentrale seröse Retinopathie (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 19. September 2014, Safety-Population) .....	229
Tabelle 4-110: Subgruppenanalysen für Photosensitivitätsreaktionen (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 19. September 2014, Safety-Population).....	230
Tabelle 4-111: Subgruppenanalysen für Rash/Exanthem (Hautausschlag) vom CTCAE-Grad $\geq 3$ (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 19. September 2014, Safety-Population) .....	231
Tabelle 4-112: Subgruppenanalysen für Rash/Exanthem (Hautausschlag) (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 19. September 2014, Safety-Population).....	232
Tabelle 4-113: Subgruppenanalysen für kutane primäre Malignitäten (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 19. September 2014, Safety-Population).....	233

Tabelle 4-114: Subgruppenanalysen für nicht-kutanes Neoplasma (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 19. September 2014, Safety-Population).....	233
Tabelle 4-115: Subgruppenanalysen für kardiale Ereignisse/LVEF-Reduktion vom CTCAE-Grad $\geq 2$ (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 19. September 2014, Safety-Population).....	235
Tabelle 4-116: Subgruppenanalysen für Hypertension (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 19. September 2014, Safety-Population) .....	236
Tabelle 4-117: Subgruppenanalysen für Hyperglykämie/neuer Beginn eines Diabetes (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 19. September 2014, Safety-Population) .....	237
Tabelle 4-118: Subgruppenanalysen für Hypersensitivität (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 19. September 2014, Safety-Population) .....	238
Tabelle 4-119: Übersicht über Interaktionstests (Datenschnitt am 16. Januar 2015) .....	239
Tabelle 4-120: Subgruppenanalysen für PFS (Prüfarzt-Einschätzung, Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 16. Januar 2015, ITT-Population) .....	240
Tabelle 4-121: Subgruppenanalysen für BORR (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 16. Januar 2015, ITT-Population).....	240
Tabelle 4-122: Subgruppenanalysen für TTR (Prüfarzt-Einschätzung, Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 16. Januar 2015, ITT-Population) .....	241
Tabelle 4-123: Übersicht über Interaktionstests (Datenschnitt am 28. August 2015) .....	243
Tabelle 4-124: Subgruppenanalysen für Gesamtüberleben (OS) (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 28. August 2015, ITT-Population) .....	244
Tabelle 4-125: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse aus der RCT GO28141 (coBRIM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (für die Nutzenbewertung herangezogenen Datenschnitte).....	248
Tabelle 4-126: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	252
Tabelle 4-127: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	253
Tabelle 4-128: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	253
Tabelle 4-129: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	254
Tabelle 4-130: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	254
Tabelle 4-131: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	256
Tabelle 4-132: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	257
Tabelle 4-133: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	257
Tabelle 4-134: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	259
Tabelle 4-135: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (nur Endpunkte mit signifikanten Unterschieden zwischen den Armen) aus der RCT GO28141 (coBRIM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	268

Tabelle 4-136: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	270
Tabelle 4-137 (Anhang): Ovid-Suchstrategie für EMBASE .....	283
Tabelle 4-138 (Anhang): Ovid-Suchstrategie für MEDLINE.....	284
Tabelle 4-139 (Anhang): Ovid-Suchstrategie für Cochrane .....	285
Tabelle 4-140 (Anhang): Ausgeschlossene Studien (Suche in Studienregistern) - RCT.....	291
Tabelle 4-141 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GO28141 (coBRIM).....	309
Tabelle 4-142 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GO28141 (coBRIM).....	328

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	67
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	69
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben (OS) aus RCT; Cobimetinib+Vemurafenib vs. Placebo+Vemurafenib (Datenschnitt 09. Mai 2014).....	92
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben (OS) aus RCT; Cobimetinib+Vemurafenib vs. Placebo+Vemurafenib (Datenschnitt 16. Januar 2015).....	94
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben (OS) aus RCT; Cobimetinib+Vemurafenib vs. Placebo+Vemurafenib (Datenschnitt 28. August 2015).....	96
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot für Progressionsfreies Überleben (PFS) nach IRF-Einschätzung aus RCT; Cobimetinib+Vemurafenib vs. Placebo+Vemurafenib (Datenschnitt 09. Mai 2014).....	103
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für Progressionsfreies Überleben (PFS) nach Prüfarzt-Einschätzung aus RCT; Cobimetinib+Vemurafenib vs. Placebo+Vemurafenib (Datenschnitt 09. Mai 2014).....	103
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot für Progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT; Cobimetinib+Vemurafenib vs. Placebo+Vemurafenib (Datenschnitt 16. Januar 2015).....	105
Abbildung 9: Mittlere Veränderung der Symptomskala für den Endpunkt Fatigue (Erschöpfung).....	125
Abbildung 10: Mittlere Veränderung der Symptomskala für den Endpunkt Schmerz .....	126
Abbildung 11: Mittlere Veränderung der Symptomskala für den Endpunkt Schlaflosigkeit .....	126
Abbildung 12: Mittlere Veränderung der Symptomskala für den Endpunkt Diarrhoe (Durchfall).....	127
Abbildung 13: Mittlere Veränderung des globalen Gesundheitsstatus .....	137
Abbildung 14: Mittlere Veränderung der Funktionsskala körperliche Funktion .....	138
Abbildung 15: Mittlere Veränderung der Funktionsskala soziale Funktion .....	138
Abbildung 16: Flowchart für Studie GO28141 (coBRIM) .....	326

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADO	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie
AEGT	Adverse Event Grouped Terms
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute neutrophil count
ANCOVA	Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance)
AP	Alkalische Phosphatase
ARD	Absolute Risikodifferenz
AST	Aspartat-Aminotransferase
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BID	Bis in die (zweimal täglich)
BORR	Beste Gesamtansprechrage (Best Overall Response Rate)
BRAF	Rat fibrosarcoma Isoform B
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
Cobi	Cobimetinib
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Vollständiges Tumoransprechen (Complete Response)
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CT	Computertomografie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTP	Klinisches Studienprotokoll (Clinical Trial Protocol)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30
EQ-5D	EuroQol-5 dimension
ERK	Extrazellulär signalregulierte Kinase (Extracellular Signal-Regulated Kinase)
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
HLGT	High level group term
HLT	High level term
HR	Hazard Ratio
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRF	Unabhängige Bewertungseinrichtung (Independent Review Facility)
ITT	Intention-to-treat
IVRS	Interactive voice response system
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktatdehydrogenase
LLN	Untere Grenze des Normalbereichs (Lower Limit of Normal)
LVEF	Links ventrikuläre Ejektionsfraktion (Left Ventricular Ejection Fraction)
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase (Mitogen-activated Protein Kinase)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEK	Mitogen-aktivierte Kinase Kinase (Mitogen-aktivierte extrazellulär signalregulierte Kinase; mitogen activated extracellular signal-regulated kinase)
MID	Minimal Important Difference
MMRM	Mixed Effect Model Repeated Measures
MRT	Magnetresonanztomografie

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
MTC	Mixed Treatment Comparison
mUGA	Multi-gated acquisition
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwertdifferenz
n.b.	Nicht berechenbar
NCI-CTCAE	National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events
NE	Nicht erreicht
OHE	Office of Health Economics
OR	Odds Ratio
ORR	Objektive Ansprechrage (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD	Krankheitsprogression (Progressive Disease)
PD-1	Programmed Death Rezeptor-1
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)
Plc	Placebo
PR	Teilweises Tumorsprechen (Partial Response)
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (Patient-reported Outcome)
PT	Preferred term
QD	Quaque die (einmal täglich)
QTc-Intervall	Korrigiertes QT Intervall
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RMP	Risk-Management-Plan
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan)
SD	Stabile Erkrankung (Stable Disease)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardized MedDRA Query
SOC	System Organ Class

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SOP	Standard Operating Procedure
STD	Standardabweichung (Standard Deviation)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TNM	Tumor / Nodus / Metastase
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTR	Zeit bis zum Ansprechen (Time to Tumor Response)
ULN	Obere Grenze des Normalbereichs (Upper Limit of Normal)
VAS	Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale)
Vem	Vemurafenib
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZNS	Zentrales Nervensystem

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

*Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.*

##### **Fragestellung**

Cobimetinib, ein selektiver, oral verfügbarer Inhibitor von MEK1/2 (Mitogen-aktivierte Kinase Kinase), steht in Kombination mit dem BRAF-Inhibitor Vemurafenib als neue Therapieoption für erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation zur Verfügung. Dieser neue Therapieansatz der potenten Doppelblockade von MEK und BRAF verstärkt die Inhibition des Mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAPK)-Signalwegs und stellt einen weiteren Fortschritt bei der Therapie dieser schweren Erkrankung dar.

Folgende Fragestellung wird mit diesem Nutzendossier beantwortet:

Wie ist das Ausmaß des Zusatznutzens für Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib (Intervention) zur Behandlung von erwachsenen Patienten nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (Patientenpopulation), basierend auf den Daten aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien (RCTs, Studientyp) im Vergleich zu Vemurafenib (zweckmäßige Vergleichstherapie) bei Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte aus den Dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit zu bewerten?

##### *Patientenrelevante Endpunkte*

Mortalität:

- Gesamtüberleben (OS)

Morbidität:

- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Tumoransprechen
- Symptomatik anhand der Items des European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität:

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der visuelle Analogskala (VAS) des EuroQol-5 dimension (EQ-5D)

Sicherheit:

- Jegliche unerwünschten Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

- Unerwünschte Ereignisse vom Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE-Grad)  $\geq 3$  inkl. der separaten Darstellung der CTCAE-Grad 3, 4 und 5
- Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führten
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse gemäß Studienprotokoll, weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse und häufigste unerwünschte Ereignisse (bei  $\geq 20\%$  der Patienten in einem der Behandlungsarme), sortiert nach Systemorganklassen

## Datenquellen

Nach sorgfältiger Prüfung der bibliografischen Literaturrecherche und der Ergebnisse der Studienregistersuche wurde die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Cobimetinib anhand der GO28141-Studie (coBRIM) vorgenommen. Für diese multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III Studie lagen das Studienprotokoll, der klinische Studienbericht (CSR) für den Datenschnitt vom 09. Mai 2014 und weitere Auswertungen vor. In der Studie GO28141 (coBRIM) wurden 495 Patienten mit Zuteilungsverhältnis 1:1 entweder dem Cobimetinib+Vemurafenib (Cobi+Vem)-Arm (zweimal täglich 960 mg Vemurafenib oral an den Tagen 1-28 und einmal täglich 60 mg Cobimetinib oral an den Tagen 1 bis 21, für jeden 28-tägigen Behandlungszyklus) oder dem Placebo+Vemurafenib (Plc+Vem)-Arm (zweimal täglich 960 mg Vemurafenib oral an den Tagen 1 bis 28 und einmal täglich Placebo oral an den Tagen 1 bis 21, für jeden 28-tägigen Behandlungszyklus) randomisiert zugeordnet.

## Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
E1	<p><i>Patientenpopulation:</i> Erwachsene Patienten (<math>\geq 18</math> Jahre) mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation</p> <p><u>Begründung:</u> Die im Einschlusskriterium E1 definierte Population entspricht der zugelassenen Population des Wirkstoffes Cobimetinib.</p>	A1	<p>Andere Karzinome</p> <p>Patienten <math>&lt; 18</math> Jahre</p> <p>Patienten ohne nicht resezierbares oder metastasiertes Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation</p>
E2	<p><i>Intervention:</i> Einsatz des Wirkstoffes Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib</p> <p><u>Begründung:</u> Der im Einschlusskriterium E2 definierte Wirkstoff Cobimetinib (in Kombination mit Vemurafenib) ist der Wirkstoff, auf welchen sich die Bewertung in diesem Dossier bezieht.</p>	A2	<p>Andere Interventionen</p> <p>Nicht zulassungskonforme Dosierung der Wirkstoffe</p>

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
E3	<p><i>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Vemurafenib</i></p> <p><u>Begründung:</u> Die im Einschlusskriterium E3 definierte Vergleichsbehandlung Vemurafenib ist die vom G-BA definierte zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet „nicht resezierbares oder metastasiertes Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation“</p>	A3	<p>Andere Interventionen</p> <p>Nicht zulassungskonforme Dosierung von Vemurafenib</p>
E4	<p><i>Erhebung patientenrelevanter Endpunkte:</i></p> <p>Endpunkte zu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mortalität</li> <li>- Morbidität</li> <li>- Lebensqualität</li> </ul> <p><u>Begründung:</u> Zur Darstellung des Zusatznutzens soll nach § 35 Abs. 1b Satz 5 SGB V, § 5 Abs. 2 Satz 3 AM-NutzenV und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 7 Abs. 2 Satz 3 VerfO des G-BA auf patientenrelevante Zielgrößen in den Dimensionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mortalität</li> <li>- Morbidität</li> <li>- Lebensqualität</li> </ul> <p>Bezug genommen werden.</p>	A4	Nicht patientenrelevante Endpunkte
E5	<p><i>Studientyp:</i></p> <p>RCT</p> <p><u>Begründung:</u> RCTs und systematischen Übersichten von RCTs wird im Rahmen von Therapiestudien der höchste Evidenzgrad zugeordnet (Evidenzklassifizierung siehe 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 3 VerfO).</p>	A5	<p>Keine RCT</p> <p>Tierexperimentelle Studien</p> <p>Case Reports</p>
E6	<p><i>Publikationstyp:</i></p> <p>Vollpublikation, Ergebnisse aus Studienregistern, Synopse oder Studienbericht verfügbar</p> <p><u>Begründung:</u> Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials einer Studie und damit der Festlegung der Ergebnissicherheit sind umfassende Informationen über die klinische Studie erforderlich. Dies ist vor allem durch einen Studienbericht oder eine Vollpublikation gewährleistet.</p>	A6	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation, Review-Artikel, Conference Abstracts

AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung, BRAF: Rat fibrosarcoma Isoform B, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie, SGB: Sozialgesetzbuch, VerfO: Verfahrensordnung

## Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien wurde anhand der zur Verfügung stehenden Studienberichte und Vollpublikationen der Studien vorgenommen. Dabei wurde in zwei Schritten vorgegangen: Zunächst wurden die bewertungsrelevanten Studiencharakteristika, im zweiten Schritt dann darauf basierend die Bewertung des Verzerrungspotenzials (sowohl studien- als auch endpunktbezogen) anhand der vorgegebenen Bewertungsbögen extrahiert und dargestellt. Dabei entsprachen die zur Bewertung herangezogenen Kriterien den Vorgaben in der Verfahrensordnung.

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden für die jeweiligen Behandlungsarme beschrieben und verglichen. Zunächst wurden die in den Studien verwendeten Endpunkte den verwendeten Zielgrößen zugeordnet (Operationalisierung). Die detaillierten Auswertungen werden pro Endpunkt in gesonderten Abschnitten dargestellt.

## Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse aus der RCT GO28141 (coBRIM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (für die Nutzenbewertung herangezogenen Datenschnitte)

	<b>Cobimetinib+ Vemurafenib</b> n / N (%)	<b>Placebo+ Vemurafenib</b> n / N (%)	<b>Vergleich Effektschätzer</b> <b>Cobi+Vem vs. Plc+Vem</b> <b>[95%-KI]</b> <b>p-Wert</b>
<b>Mortalität</b>			
Gesamtüberleben	114 / 247 (46,2%) 22,3 Monate [20,3;NE]	141 / 248 (56,9%) 17,4 Monate [15,0; 19,8]	HR: 0,70 [0,55; 0,90] p=0,005
<b>Morbidität</b>			
Progressionsfreies Überleben			
Progressionsfreies Überleben bewertet durch IRF	82 / 247 (33,2%) 11,3 Monate [8,5; NE]	117 / 248 (47,2%) 6,0 Monate [5,6; 7,5]	HR: 0,59 [0,45; 0,79] p=0,0003
Progressionsfreies Überleben bewertet durch den Prüfarzt	79 / 247 (32,0%) 9,9 Monate [9,0; NE]	128 / 248 (51,6%) 6,2 Monate [5,6; 7,4]	HR: 0,51 [0,39; 0,68] p<0,0001
Tumoransprechen			
Beste Gesamtansprechrage	167 / 247 (67,6%)	111 / 248 (44,8%)	RR: 1,51 [1,28; 1,78] p<0,0001
Dauer des Ansprechens	NE [9,3; NE]	7,3 [5,8; NE]	HR: 0,51 [0,30; 0,85] p=0,0084

	<b>Cobimetinib+ Vemurafenib</b> n / N (%)	<b>Placebo+ Vemurafenib</b> n / N (%)	<b>Vergleich Effektschätzer Cobi+Vem vs. Plc+Vem</b> [95%-KI] p-Wert
<b>Symptomatik der Items des EORTC QLQ-C30 – Anteil Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung und Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung</b>			
Fatigue (Erschöpfung)	141 / 211 (66,8%)	149 / 209 (71,3%)	HR: 0,76 [0,60; 0,96] p=0,0224
Schmerz	113 / 211 (53,6%)	136 / 209 (65,1%)	HR: 0,63 [0,49; 0,81] p=0,0003
Schlaflosigkeit	77 / 211 (36,5%)	99 / 209 (47,4%)	HR: 0,61 [0,45; 0,82] p=0,0011
Diarrhoe (Durchfall)	142 / 211 (67,3%)	91 / 209 (43,5%)	HR: 2,16 [1,66; 2,83] p<0,0001
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>			
<b>Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 – Anteil Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung und Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung</b>			
Körperliche Funktion	99 / 211 (46,9%)	114 / 209 (54,5%)	HR: 0,71 [0,54; 0,93] p=0,0150
Soziale Funktion	116 / 211 (55,0%)	127 / 209 (60,8%)	HR: 0,78 [0,60; 1,00] p=0,0487
EQ-5D			
Gesundheitsstatus basierend auf VAS	Veränderung MW <sup>a</sup> (SE): -0,38 (1,21)	Veränderung MW <sup>a</sup> (SE): -3,36 (1,27)	MWD <sup>b</sup> : 2,98 [0,07; 5,89] p=0,0448
<b>Sicherheit</b>			
Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE Grad $\geq 3$	176 / 247 (71,3%)	146 / 246 (59,3%)	HR: 1,30 [1,04; 1,61] p=0,0191
Therapieabbrüche von Cobi/Plc aufgrund unerwünschter Ereignisse	47 / 247 (19,0%)	24 / 246 (9,8%)	HR: 1,86 [1,13; 3,04] p=0,0124
Diarrhoe (Durchfall)	148 / 247 (59,9%)	76 / 246 (30,9%)	HR: 2,60 [1,97; 3,44] p<0,0001
Nausea (Übelkeit)	102 / 247 (41,3%)	62 / 246 (25,2%)	HR: 1,80 [1,31; 2,47] p=0,0002
Vomiting (Erbrechen)	60 / 247 (24,3%)	31 / 246 (12,6%)	HR: 2,03 [1,32; 3,13] p=0,0011
Erhöhung der Kreatin-Phosphokinase im Serum vom CTCAE-Grad $\geq 3$	28 / 247 (11,3%)	1 / 246 (0,4%)	HR: 28,50 [3,88; 209,49] p<0,0001
Erhöhte Kreatin-Phosphokinase im Serum	80 / 247 (32,4%)	7 / 246 (2,8%)	HR: 13,03 [6,01; 28,22] p<0,0001
Erhöhte AST	58 / 247 (23,5%)	31 / 246 (12,6%)	HR: 1,93 [1,24; 2,98] p=0,0026

	<b>Cobimetinib+ Vemurafenib</b> n / N (%)	<b>Placebo+ Vemurafenib</b> n / N (%)	<b>Vergleich Effektschätzer Cobi+Vem vs. Plc+Vem</b> [95%-KI] p-Wert
Netzhautablösung oder zentrale seröse Retinopathie	63 / 247 (25,5%)	7 / 246 (2,8%)	HR: 9,72 [4,45; 21,23] p<0,0001
Photosensitivität vom CTCAE-Grad ≥3	9 / 247 (3,6%)	0 / 246 (0%)	HR: n.b. p=0,0033
Photosensitivitätsreaktionen	82 / 247 (33,2%)	45 / 246 (18,3%)	HR: 1,84 [1,28; 2,65] p=0,0008
Alopezie (Haarausfall)	37 / 247 (15,0%)	73 / 246 (29,7%)	HR: 0,41 [0,28; 0,61] p<0,0001
Hyperkeratose	27 / 247 (10,9%)	75 / 246 (30,5%)	HR: 0,28 [0,18; 0,44] p<0,0001
Kutane primäre Malignitäten	26 / 247 (10,5%)	53 / 246 (21,5%)	HR: 0,40 [0,25; 0,65] p=0,0001
Hypertension	39 / 247 (15,8%)	20 / 246 (8,1%)	HR: 1,88 [1,09; 3,22] p=0,0199
Bei den Endpunkten Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und Tumoransprechen basiert die Auswertung auf der ITT-Population.			
Bei den Endpunkten basierend auf dem EORTC QLQ-C30 und dem EQ-5D basiert die Auswertung auf der PRO-Population.			
Bei den Sicherheitsendpunkten basiert die Auswertung auf der Safety Analysis Population (as treated).			
<sup>a</sup> Veränderung der LS Means adjustiert für Stratifikationsfaktoren geografische Region und Grad der Metastasierung			
<sup>b</sup> Differenz der LS Means adjustiert für Stratifikationsfaktoren geografische Region und Grad der Metastasierung			
AST: Aspartat-Aminotransferase, Cobi: Cobimetinib, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30, EQ-5D: EuroQol-5 dimension, HR: Hazard Ratio, IRF: Independent Review Facility, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, n.b.: Nicht berechenbar, NE: Nicht erreicht, Plc: Placebo, RR: Relatives Risiko, SE: Standardfehler, VAS: Visuelle Analogskala, Vem: Vemurafenib			

Bei folgenden Endpunkten zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen:

*Morbidität:*

- Zeit bis zum Ansprechen (TTR)
- EORTC QLQ-C30 Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung für Nausea (Übelkeit) und Vomiting (Erbrechen), Atemnot, Appetitlosigkeit, Verstopfung

*Gesundheitsbezogene Lebensqualität:*

- EORTC QLQ-C30 Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung für globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion

### *Sicherheit:*

- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 3, unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 4, unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 5, Therapieabbrüche von Vem und Cobi/Plc aufgrund unerwünschter Ereignisse, Therapieabbrüche von Vem aufgrund unerwünschter Ereignisse, Fatigue (Erschöpfung), Pyrexie (Fieber), verminderter Appetit, Pneumonitis, Infektionen, Anämie, Hämorrhagien (Blutungen), Thrombozytopenie, Erhöhungen in Leberfunktionsabnormitäten vom CTCAE-Grad  $\geq 3$ , erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT), Retinalvenenverschluss, Rash/Exanthem (Hautausschlag) vom CTCAE-Grad  $\geq 3$ , Rash/Exanthem (Hautausschlag), nicht-kutanen Neoplasma, kardiale Ereignisse/links ventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)-Reduktion vom CTCAE-Grad  $\geq 2$ , korrigiertes QT (QTc)-Intervall-Verlängerung vom CTCAE-Grad  $\geq 3$ , Arthralgie, Hyperglykämie/neuer Beginn eines Diabetes, Hypersensitivität

### **Mortalität**

Das **Gesamtüberleben (OS)** ist unter der Behandlung mit Cobi+Vem in der final confirmatorischen Analyse vom Datenschnitt am 28. August 2015 statistisch signifikant länger als unter der Behandlung mit Plc+Vem (Hazard Ratio [HR] [95%-Konfidenzintervall [KI]]: 0,70 [0,55; 0,90],  $p=0,005$ ). Das Sterberisiko für Patienten, die Cobi+Vem erhielten, verringerte sich um 30%, verglichen mit Patienten, die mit Plc+Vem behandelt wurden. Das mediane OS im Cobi+Vem-Arm betrug 22,3 Monate, im Vergleich zu 17,4 Monaten im Plc+Vem-Arm. Dies entspricht einer Verlängerung des medianen OS von 4,9 Monaten.

### **Morbidität**

Das **progressionsfreie Überleben (PFS) gemäß Einschätzung einer Independent Review Facility (IRF)** zeigt zum Datenschnitt am 09. Mai 2014 eine statistisch signifikante Verbesserung unter einer Behandlung mit Cobi+Vem im Vergleich zu Plc+Vem (HR [95%-KI]: 0,59 [0,45; 0,79],  $p=0,0003$ ), entsprechend einer 41%-igen Reduktion des Progressionsrisikos. Das mediane PFS lag im Cobi+Vem-Arm bei 11,3 Monaten und im Plc+Vem-Arm bei 6,0 Monaten. Dies entspricht einer 5,3-monatigen Verlängerung des PFS unter einer Cobi+Vem-Therapie gegenüber einer Plc+Vem-Therapie.

Auch in der **Prüfarzt-Beurteilung des PFS**, dem primären Endpunkt der Studie, zeigt sich zum Datenschnitt am 09. Mai 2014 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cobi+Vem (HR [95%-KI]: 0,51 [0,39; 0,68],  $p<0,0001$ ), mit einer Verbesserung des medianen PFS um 3,7 Monate auf 9,9 Monate im Cobi+Vem-Arm von 6,2 Monaten im Plc+Vem-Arm.

Bezüglich der **besten Gesamtansprechrates (BORR)** erreichte ein statistisch signifikant höherer Anteil an Cobi+Vem-Patienten (167 [67,6%] Patienten) zum Datenschnitt am 09. Mai 2014 ein bestätigtes Tumorsprechen (vollständiges Tumorsprechen [CR] oder teilweises Tumorsprechen [PR]) im Vergleich zu Plc+Vem-Patienten (111 [44,8%] Patienten). Das Relative Risiko (RR) [95%-KI] beträgt 1,51 [1,28; 1,78], statistisch signifikant zugunsten von

Cobi+Vem mit  $p < 0,0001$ . Der Unterschied zwischen den Behandlungen hinsichtlich **Dauer des Ansprechens (DOR)** ist zum Datenschnitt am 09. Mai 2014 ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von Cobi+Vem (HR [95%-KI]: 0,51 [0,30; 0,85],  $p = 0,0084$ ).

Die Analysen bezüglich der Zeit bis zur **Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30** (entsprechend einer Zunahme der Scores um  $\geq 10$  Punkte) zeigen zum Datenschnitt am 09. Mai 2014 beim Item **Fatigue (Erschöpfung)** einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Cobi+Vem (HR [95%-KI]: 0,76 [0,60; 0,96],  $p = 0,0224$ ). Ein weiterer statistischer Vorteil einer Cobi+Vem-Behandlung gegenüber der Plc+Vem-Behandlung besteht bezüglich des Items **Schmerz** (HR [95%-KI]: 0,63 [0,49; 0,81],  $p = 0,0003$ ) und beim Item **Schlaflosigkeit** (HR [95%-KI]: 0,61 [0,45; 0,82],  $p = 0,0011$ ). Für diese Symptome ergab sich eine Reduktion der Verschlechterung von 24 bis 39%. Bei dem Symptom **Diarrhoe (Durchfall)** besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, der zuungunsten von Cobi+Vem ausgeprägt ist (HR [95%-KI]: 2,16 [1,66; 2,83],  $p < 0,0001$ ).

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Analyse der Zeit bis zur **Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30** (entsprechend einer Abnahme der Scores um  $\geq 10$  Punkte) zeigt zum Datenschnitt vom 09. Mai 2014 einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Cobi+Vem bei der **sozialen Funktion** (HR [95%-KI]: 0,78 [0,60; 1,00],  $p = 0,0487$ ). Zusätzlich dazu zeigt sich in dieser Analyse hinsichtlich des Items **körperliche Funktion** ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cobi+Vem (HR [95%-KI]: 0,71 [0,54; 0,93],  $p = 0,0150$ ). Dies entspricht einer Reduktion der Verschlechterung von 22 bzw. 29%.

Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des **EQ-5D** zeigt sich zum Datenschnitt am 09. Mai 2014 hinsichtlich des Parameters **Gesundheitsstatus basierend auf einer VAS** ein statistisch signifikanter Unterschied (Differenz der LS Means = 2,98;  $p = 0,0448$ ) zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Cobi+Vem, analysiert als Mixed Effect Model Repeated Measures (MMRM).

### Sicherheit

Die Kombination des BRAF-Inhibitors Vemurafenib mit dem MEK-Inhibitor Cobimetinib hat den Therapieerfolg des BRAF-positiven metastasierten Melanoms gegenüber der Vemurafenib-Monotherapie und vor allem gegenüber früheren Therapieoptionen vor Zulassung von Vemurafenib im Jahr 2012 deutlich verbessert. Diese Therapiekombination verursacht ein charakteristisches vorhersagbares Nebenwirkungsprofil. Für den behandelnden Dermatoonkologen bzw. Onkologen sind die mit BRAF- und MEK-Inhibitoren verbundenen, im Vergleich zu älteren Therapien unterschiedlichen Nebenwirkungen vorhersehbar, klinisch einfach und sicher zu diagnostizieren und in der Regel einfach, größtenteils durch Dosismodifikationen oder Therapiepausen zu therapieren. Einfache Therapiealgorithmen sind für das Management der BRAF- und MEK-Inhibitor Nebenwirkungen kürzlich entwickelt worden und im Risk-Management-Plan (RMP) beschrieben. Anders als bei früheren

Therapieoptionen des metastasierten Melanoms sind diese Nebenwirkungen auch in der Kombination des BRAF-Inhibitor Vemurafenib mit dem MEK-Inhibitor Cobimetinib eher niedergradig und nicht lebensbedrohlich. Sie traten meist zu Beginn der Therapie auf und waren voll oder teilweise reversibel.

Spezifische Therapie-assoziierte unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad  $\geq 3$ , die unter Cobi+Vem häufiger auftraten, waren vor allem erhöhte Laborparameter. Unter Plc+Vem traten häufiger Hauttoxizitäten wie z. B. das Plattenepithelkarzinom der Haut auf. In der jeweiligen Einzelbetrachtung der unerwünschten Ereignisse vom CTCAE-Grad 3, 4 und 5 bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Wenn neben der rein quantitativ-statistischen Analyse der Sicherheitsendpunkte die Patientenrelevanz und die Qualität der Sicherheitsendpunkte berücksichtigt werden, ist das komparative Nutzen/Risiko-Profil Cobi+Vem vs. Plc+Vem bei Therapie-assoziierten unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  ausgewogen. Im Cobi+Vem-Arm gab es nur einen Fall, in dem ein CTCAE-Ereignis vom Grad 5 als Therapie-assoziiert eingestuft wurde.

Bei unerwünschten Ereignissen, die zu einem Therapieabbruch führten, besteht ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten der Kombination Cobi+Vem vs. Plc+Vem. Die am häufigsten genannten Gründe für den Abbruch beider Therapien waren erhöhte Laborwerte, Rash/Exanthem (Hautausschlag) und seröse Retinopathie. Einfache Algorithmen zur Behandlung der Nebenwirkungen der BRAF- und MEK-Inhibitoren sind kürzlich entwickelt und im RMP beschrieben worden, um unnötige Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen zukünftig möglichst zu vermeiden. Therapieabbrüche werden mit wachsender klinischer Erfahrung mit BRAF- und MEK-Inhibitoren einen immer geringeren Einfluss auf das Nutzen/Risiko-Profil der Kombination Cobi+Vem haben.

Für die folgenden unerwünschten Ereignisse unter BRAF- und MEK-Inhibitoren bestand kein statistischer Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen: Fatigue (Erschöpfung), Pyrexie (Fieber), Pneumonitis, Infektionen, Anämie, Thrombozytopenie, Rash/Exanthem (Hautausschlag), QTc-Intervall-Verlängerung vom CTCAE-Grad  $\geq 3$ .

Neben den Laborwertveränderungen, hier vor allem Erhöhung der Leberwerte und der Kreatin-Phosphokinase im Serum, wurden gastrointestinale Ereignisse, die seröse Retinopathie und kardiologische Ereignisse sowie phototoxische Ereignisse im Kombinationsarm Cobi+Vem häufiger beobachtet. Diese Nebenwirkungen waren entweder nicht patientenrelevant (Laborwerte), ließen sich einfach klinisch kontrollieren oder waren reversibel (gastrointestinale Ereignisse, die seröse Retinopathie und kardiologische Ereignisse).

Dermatotoxische Ereignisse, wie z. B. sekundäre Neoplasien (Plattenepithelkarzinom), traten im Kombinationsarm Cobi+Vem seltener auf. Außerdem sind weniger Fälle von Alopezie aufgetreten.

In den durchgeführten Subgruppenanalysen wurden keine fazitrelevanten Interaktionen gefunden.

Aus den Ergebnissen der Studie GO28141 (coBRIM) ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen für Cobi+Vem gegenüber Plc+Vem.

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Die Nachweise zum Zusatznutzen basieren auf der RCT GO28141 (coBRIM) mit 495 Patienten. Es besteht bei der frühen Nutzenbewertung die Möglichkeit, auf Basis von einer pivotalen Studie, die Ergebnissicherheit ‚Beleg‘ zu erreichen. Die Anforderungen an eine solche Studie basieren im Methodenpapier des IQWiG wie auch bei der EMA auf den CPMP „Points to consider“. Die GO28141-Studie (coBRIM) erfüllt diese Anforderungen für Einreichungen mit einer pivotalen Studie. Sie ist damit hinreichend für die Kategorie Beleg bei der Ergebnissicherheit.

Die Therapie mit Cobimetinib erreicht in den Dimensionen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität statistisch signifikante und patientenrelevante Verbesserungen für Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation. Die Ergebnisse zeigen in der Dimension Mortalität eine klinisch relevante beträchtliche Verlängerung des **OS**. In der Dimension Morbidität liegt eine klinisch relevante beträchtliche Verlängerung des **PFS**, eine Verbesserung des **Tumorsprechens** durch eine klinisch relevante beträchtliche Erhöhung der **BORR** bei gleichzeitiger beträchtlicher Verlängerung der **DOR** und eine beträchtliche Verbesserung beim Symptom **Schlaflosigkeit**, und eine geringe Verbesserung bei den Symptomen **Fatigue (Erschöpfung)** und **Schmerz** vor. Diese gehen einher mit einer geringen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität basierend auf den patientenberichteten Ergebnissen der Fragebögen **EORTC QLQ-C30** und der **VAS des EQ-5D**.

### **Mortalität**

Eine Verlängerung des **OS** ist in der palliativen Situation bei onkologischen Patienten, neben dem Erhalt der Lebensqualität, das wichtigste Therapieziel.

Für Patienten mit metastasiertem malignem Melanom war das OS unter der Behandlung mit Cobi+Vem gegenüber Patienten unter der Behandlung mit Plc+Vem statistisch und klinisch signifikant verbessert. Das Sterberisiko war im Cobi+Vem-Arm statistisch signifikant um 30% reduziert (HR [95%-KI]: 0,70 [0,55; 0,90], p=0,005; final konfirmatorische Analyse, 28. August 2015). Das mediane OS im Cobi+Vem-Arm wurde auf 22,3 Monate geschätzt, im Vergleich zu 17,4 Monaten im Plc+Vem-Arm. Dies entspricht einer Verlängerung des medianen OS von 4,9 Monaten.

Damit erreicht die Kombination aus Cobimetinib und Vemurafenib eine beträchtliche Verlängerung des OS gegenüber dem, was bisher mit der BRAF-Inhibitor-Monotherapie möglich war.

Dies entspricht einem **beträchtlichen Zusatznutzen beim OS** für Cobimetinib.

## Morbidität

Die Behandlung mit Cobi+Vem zeigt eine statistisch signifikante Verlängerung des **PFS gemäß IRF-Einschätzung** gegenüber Plc+Vem um 5,3 Monate auf 11,3 Monate (HR [95%-KI]: 0,59 [0,45; 0,79],  $p=0,0003$ ; Datenschnitt 09. Mai 2014). Das Risiko einer Progression wird um 41% im Cobi+Vem-Arm gegenüber dem Plc+Vem-Arm reduziert. Damit liegt **für den Endpunkt PFS ein beträchtlicher Zusatznutzen** für Cobi+Vem vor.

Die **BORR** (CR oder PR) wird durch die Therapie mit Cobi+Vem statistisch signifikant von 44,8% im Plc+Vem-Arm auf 67,6% im Cobi+Vem-Arm verbessert (RR [95%-KI]: 1,51 [1,28; 1,78],  $p<0,0001$ ). Gestützt wird dies durch den ebenfalls statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der **DOR** zugunsten von Cobi+Vem (HR [95%-KI]: 0,51 [0,30; 0,85],  $p=0,0084$ ). Dies entspricht insgesamt einem **beträchtlichen Zusatznutzen im Tumoransprechen** für Cobi+Vem.

Die Therapie mit Cobi+Vem demonstriert in den Analysen der Symptomatik aus dem EORTC QLQ-C30 einen signifikanten Vorteil gegenüber Plc+Vem in Bezug auf die Symptome **Schlaflosigkeit** (beträchtlich), **Fatigue (Erschöpfung)** (gering) und **Schmerz** (gering). Hinsichtlich des Symptoms **Diarrhoe (Durchfall)** zeigen die Analysen zur Verschlechterung einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Cobi+Vem. Die Ergebnisse zu den Symptomskalen aus dem EORTC QLQ-C30 zeigen in der Gesamtschau eine Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit für die Therapie mit Cobi+Vem geringe bis beträchtliche Zusatznutzen in der Symptomatik des EORTC QLQ-C30.

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Ergebnisse des patientenberichteten Ergebnis-Fragebogens **EORTC QLQ-C30** zeigen in den Funktionsskalen **soziale** und **körperliche Funktion** eine Verbesserung des therapielevanten Nutzens (jeweils geringer Zusatznutzen) und damit für die Therapie mit Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib **einen geringen Zusatznutzen** in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Auch die Ergebnisse des **EQ-5D** weisen beim Parameter Gesundheitsstatus basierend auf der VAS für die Therapie mit Cobimetinib einen **geringen Zusatznutzen** in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf.

## Sicherheit

Insgesamt zeigt die statistische Analyse der Sicherheitsendpunkte einen Unterschied zuungunsten der Kombinationstherapie Cobi+Vem. Die medizinische Bewertung dieser Sicherheitsendpunkte rechtfertigt nach der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) jedoch keine Abwertung des Zusatznutzens von Cobimetinib. Somit liegt für Cobimetinib **kein Zusatznutzen in Bezug auf Sicherheit** vor.

**Zusammengefasst** zeigt sich für Patienten im Anwendungsgebiet unter der Therapie mit Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Tabelle 4-3: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (nur Endpunkte mit signifikanten Unterschieden zwischen den Armen) aus der RCT GO28141 (coBRIM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Endpunkt</b>	<b>Cobimetinib+Vemurafenib vs. Placebo+Vemurafenib Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage</b>	<b>Ableitung des Ausmaßes</b>
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben <sup>a</sup>	HR: 0,70 [0,55; 0,90] p=0,005 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie Überlebenszeit (Mortalität): Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
<b>Morbidität</b>		
Progressionsfreies Überleben		
Progressionsfreies Überleben bewertet durch IRF <sup>b</sup>	HR: 0,59 [0,45; 0,79] p=0,0003 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Tumoransprechen		
Beste Gesamtansprechrates	RR: 1,51 [1,28; 1,78] p<0,0001	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Dauer des Ansprechens	HR: 0,51 [0,30; 0,85] p=0,0084 Wahrscheinlichkeit: Beleg	
Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30 – Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung		
Fatigue (Erschöpfung)	HR: 0,76 [0,60; 0,96] p=0,0224 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß gering
Schlaflosigkeit	HR: 0,61 [0,45; 0,82] p=0,0011 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Schmerz	HR: 0,63 [0,49; 0,81] p=0,0003 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß gering
Diarrhoe (Durchfall)	HR: 2,16 [1,66; 2,83] p<0,0001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen kein Zusatznutzen

<b>Endpunkt</b>	<b>Cobimetinib+Vemurafenib vs. Placebo+Vemurafenib Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage</b>	<b>Ableitung des Ausmaßes</b>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
EORTC QLQ-C30 – Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung		
Soziale Funktion	HR: 0,78 [0,60; 1,00] p=0,0487 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Lebensqualität Zusatznutzen, Ausmaß gering
Körperliche Funktion	HR: 0,71 [0,54; 0,93] p=0,0150 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Lebensqualität Zusatznutzen, Ausmaß gering
EQ-5D		
VAS	MWD <sup>c</sup> : 2,98 [0,07; 5,89] p=0,0448 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Lebensqualität Zusatznutzen, Ausmaß gering
<sup>a</sup> Todesfälle <sup>b</sup> Fälle mit Progression <sup>c</sup> Differenz der LS Means adjustiert für Stratifikationsfaktoren geografische Region und Grad der Metastasierung EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30, EQ-5D: EuroQol-5 dimension, HR: Hazard Ratio, IRF: Independent Review Facility, KI: Konfidenzintervall, MWD: Mittelwertdifferenz, RR: Relatives Risiko, VAS: Visuelle Analogskala		

## 4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

### 4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

*Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

#### *Fragestellung*

Cobimetinib, ein selektiver, oral verfügbarer Inhibitor von MEK1/2, steht in Kombination mit dem BRAF-Inhibitor Vemurafenib als neue Therapieoption für erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation zur Verfügung. Dieser neue Therapieansatz der potenten Doppelblockade von MEK und BRAF verstärkt die Inhibition des MAPK-Signalwegs und stellt einen weiteren Fortschritt bei der Therapie dieser schweren Erkrankung dar.

Folgende Fragestellung wird mit diesem Nutzendossier beantwortet:

Wie ist das Ausmaß des Zusatznutzens für Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib (Intervention) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (Patientenpopulation), basierend auf den Daten aus RCTs (Studientyp) im Vergleich zu Vemurafenib (zweckmäßige Vergleichstherapie) bei Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte aus den Dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit zu bewerten?

Die vorliegende Aufarbeitung verfolgt das Ziel, diese Fragestellung mittels der Methoden der evidenzbasierten Medizin zu untersuchen und den Zusatznutzen zu quantifizieren.

#### *Patientenpopulation*

Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.

#### *Intervention*

Cobimetinib (Handelsname: Cotellic<sup>®</sup>) ist ein oral verfügbarer, hoch selektiver niedermolekularer Inhibitor von MEK1/2 und wird in Kombination mit Vemurafenib gegeben. Laut Fachinformation wird Cobimetinib in 28-tägigen Zyklen eingenommen mit einer täglichen Dosis von drei 20 mg Filmtabletten (in Summe 60 mg) an den Tagen 1 bis 21 und einer 7-tägigen Pause an Tagen 22 bis 28. Die Behandlung mit Cobimetinib erfolgt so lange, bis der Patient nicht mehr davon profitiert oder bis zur Entwicklung inakzeptabler Toxizität [1].

Die Intervention mit Cobimetinib wird in Kombination mit Vemurafenib bewertet. Diese beinhaltet die kontinuierliche tägliche orale Einnahme von Vemurafenib in einer Dosis von 1.920 mg (zweimal täglich 960 mg, d. h. vier Tabletten à 240 mg) [2].

### *Zweckmäßige Vergleichstherapie*

Als Vergleichstherapie wird für die Fragestellung Vemurafenib herangezogen. Diese Wahl wurde in der G-BA-Beratung vom 11. September 2014 bestätigt [3].

Vemurafenib (Handelsname: Zelboraf<sup>®</sup>) ist ein oral verfügbarer, hoch selektiver niedermolekularer Inhibitor der BRAF-Serin-Threonin-Kinase und ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom. Gemäß Fachinformation wird Vemurafenib kontinuierlich eingenommen in einer täglichen Dosis von 1.920 mg (zweimal täglich 960 mg, d. h. vier Tabletten à 240 mg) bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizitäten [2].

### *Patientenrelevante Endpunkte*

Mortalität:

- Gesamtüberleben (OS)

Morbidität:

- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Tumoransprechen
- Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30

Gesundheitsbezogene Lebensqualität:

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der VAS des EQ-5D

Sicherheit:

- Jegliche unerwünschte Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  inkl. der separaten Darstellung der CTCAE-Grad 3, 4 und 5
- Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führten
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse gemäß Studienprotokoll, weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse und häufigste unerwünschte Ereignisse (bei  $\geq 20\%$  der Patienten in einem der Behandlungsarme), sortiert nach Systemorganklassen

### *Studientypen*

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs).

#### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.*

Beim Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung wurden folgende Kriterien berücksichtigt:

- Patientenpopulation: Erwachsene Patienten ( $\geq 18$  Jahre) mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (entsprechend Zulassung)
- Intervention: Einsatz des Wirkstoffes Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib
- Zweckmäßige Vergleichstherapie: Einsatz des Wirkstoffes Vemurafenib (entsprechend G-BA-Beratungsbeschluss)
- Patientenrelevante Endpunkte: Zur Darstellung des Zusatznutzens soll nach § 35 Abs. 1b Satz 5 Sozialgesetzbuch (SGB) V, § 5 Abs. 2 Satz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 7 Abs. 2 Satz 3 VerFO des G-BA auf patientenrelevante Zielgrößen in den Dimensionen
  - Mortalität
  - Morbidität
  - LebensqualitätBezug genommen werden.
- Studientyp: RCT
- Publikationstyp: Verfügbarkeit von Vollpublikation, Ergebnisse aus Studienregistern, Synopse oder Studienbericht verfügbar, Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen

Hinsichtlich der Studiendauer oder der Sprache wurde keine Einschränkung vorgenommen. Im Anwendungsgebiet nicht resezierbares oder metastasiertes Melanom ist die mediane Überlebenszeit nach Diagnosestellung bei Fernmetastasierung je nach Ausbreitung und

Lokalisation mit wenigen Monaten trotz Behandlung sehr ungünstig [4]. Daher ist eine Einschränkung des Untersuchungszeitraums nicht sinnvoll.

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
E1	<p><i>Patientenpopulation:</i> Erwachsene Patienten (<math>\geq 18</math> Jahre) mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation</p> <p><u>Begründung:</u> Die im Einschlusskriterium E1 definierte Population entspricht der zugelassenen Population des Wirkstoffes Cobimetinib.</p>	A1	<p>Andere Karzinome</p> <p>Patienten &lt;18 Jahre</p> <p>Patienten ohne nicht resezierbares oder metastasiertes Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation</p>
E2	<p><i>Intervention:</i> Einsatz des Wirkstoffes Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib</p> <p><u>Begründung:</u> Der im Einschlusskriterium E2 definierte Wirkstoff Cobimetinib (in Kombination mit Vemurafenib) ist der Wirkstoff, auf welchen sich die Bewertung in diesem Dossier bezieht.</p>	A2	<p>Andere Interventionen</p> <p>Nicht zulassungskonforme Dosierung der Wirkstoffe</p>
E3	<p><i>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</i> Vemurafenib</p> <p><u>Begründung:</u> Die im Einschlusskriterium E3 definierte Vergleichsbehandlung Vemurafenib ist die vom G-BA definierte zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet „nicht resezierbares oder metastasiertes Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation“ [3]</p>	A3	<p>Andere Interventionen</p> <p>Nicht zulassungskonforme Dosierung von Vemurafenib</p>
E4	<p><i>Erhebung patientenrelevanter Endpunkte:</i></p> <p>Endpunkte zu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mortalität</li> <li>- Morbidität</li> <li>- Lebensqualität</li> </ul> <p><u>Begründung:</u> Zur Darstellung des Zusatznutzens soll nach § 35 Abs. 1b Satz 5 SGB V, § 5 Abs. 2 Satz 3 AM-NutzenV und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 7 Abs. 2 Satz 3 VerfO des G-BA [5-7] auf patientenrelevante Zielgrößen in den Dimensionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mortalität</li> <li>- Morbidität</li> <li>- Lebensqualität</li> </ul> <p>Bezug genommen werden.</p>	A4	<p>Nicht patientenrelevante Endpunkte</p>

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
E5	<p><i>Studientyp:</i> RCT</p> <p><u>Begründung:</u> RCTs und systematischen Übersichten von RCTs wird im Rahmen von Therapiestudien der höchste Evidenzgrad zugeordnet [8] (Evidenzklassifizierung siehe 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 3 VerfO [7]).</p>	A5	<p>Keine RCT Tierexperimentelle Studien Case Reports</p>
E6	<p><i>Publikationstyp:</i> Vollpublikation, Ergebnisse aus Studienregistern, Synopse oder Studienbericht verfügbar</p> <p><u>Begründung:</u> Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials einer Studie und damit der Festlegung der Ergebnissicherheit sind umfassende Informationen über die klinische Studie erforderlich. Dies ist vor allem durch einen Studienbericht oder eine Vollpublikation gewährleistet.</p>	A6	<p>Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation, Review-Artikel, Conference Abstracts</p>
<p>AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung, BRAF: Rat fibrosarcoma Isoform B, G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, SGB: Sozialgesetzbuch, VerfO: Verfahrensordnung</p>			

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Für das vorliegende Dossier wurde eine systematische, bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane beim Datenbankanbieter Ovid durchgeführt. Für jede der Datenbanken wurde eine individuelle, adaptierte Suchstrategie entwickelt. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

Mithilfe von validierten Filtern wurde die Suche auf RCTs eingeschränkt. Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache wurden nicht vorgenommen.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern**

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten

vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Die Suche nach Hinweisen auf klinische Studien in via Internet öffentlich zugänglichen allgemeinen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken erfolgte separat in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (<http://www.clinicaltrials.gov/>), ICTRP Search Portal (Suchportal der WHO, <http://apps.who.int/trialsearch/>), EU-CTR ([www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie dem Roche-eigenen Register (<http://www.roche-trials.com/>).

Die detaillierte Suchstrategie findet sich in Anhang 4-B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen wurden nicht vorgenommen.

Die Ergebnisse der Suche in Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

#### 4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

In dem sich aus den Studien des pharmazeutischen Unternehmers, der bibliografischen Literaturrecherche gemäß 4.2.3.2 und der Suche in den Studienregistern gemäß 4.2.3.3 ergebenden Studienpool wurden die Studien anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Etwaige Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

##### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

*Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien wurde anhand der zur Verfügung stehenden Studienberichte und Vollpublikationen der Studien vorgenommen. Dabei wurde in zwei Schritten vorgegangen: Zunächst wurden die bewertungsrelevanten Studiencharakteristika (Anhang 4-E) anhand der vorgegebenen Bewertungsbögen extrahiert und dargestellt. Darauf basierend erfolgte im zweiten Schritt die Bewertung des Verzerrungspotenzials (sowohl studien- als auch endpunktbezogen) (Anhang 4-F). Dabei entsprachen die zur Bewertung herangezogenen Kriterien den Vorgaben in der Verfahrensordnung.

Es wurden die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und unter 4.2.4 genannten allgemeinen und für randomisierte Studien spezifischen endpunktübergreifenden (A) und endpunktspezifischen (B), das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte systematisch extrahiert und bewertet.

Das Verzerrungspotenzial wurde entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial wurde ausgegangen, wenn die Ergebnisse der Studie nicht relevant verzerrt sind. Ein hohes Verzerrungspotenzial liegt vor, wenn eine relevante Verzerrung nicht ausgeschlossen werden konnte.

## 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>1</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>2</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>3</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

*Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Die Darstellung des Studiendesigns und der -methodik für RCT folgt den Anforderungen des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements. Hierfür werden die Items 2b bis 14b des CONSORT-Statements dargestellt, welche die folgenden Punkte abdecken:

- |  |                |
|--|----------------|
| • Studienziel  | Item 2b        |
| • Studiendesign                                      | Items 3a, 3b   |
| • Probanden/Patienten                                | Items 4a, 4b   |
| • Interventionen                                     | Item 5         |
| • Zielkriterien                                      | Items 6a, 6b   |
| • Fallzahl   | Items 7a, 7b   |
| • Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge     | Items 8a, 8b   |
| • Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge | Item 9         |
| • Randomisierung, Durchführung                       | Item 10        |
| • Verblindung  | Items 11a, 11b |

<sup>1</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

<sup>2</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

<sup>3</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

- Statistische Methoden Items 12a, 12b
- Patientenfluss Items 13a, 13b
- Aufnahme/Rekrutierung Items 14a, 14b

Die entsprechenden Informationen sind in Anhang 4-E dargestellt.

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

#### **Patientencharakteristika:**

Im vorliegenden Dossier werden die Patienten durch folgende Merkmale charakterisiert: Demografie (Geschlecht, Ethnie, Alter, Gewicht, geografische Region; Tabelle 4-14), Krankheitscharakteristika (Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status [ECOG-PS], Grad der Metastasierung, Laktatdehydrogenase [LDH], behandelte Hirnmetastasen vor Behandlungsbeginn, Zeit seit der Erstdiagnose des Melanoms, vorherige adjuvante Therapie, BRAF-Mutationsstatus; Tabelle 4-15), Ein- und Ausschlusskriterien (Anhang 4-E) und weitere Charakteristika.

**Patientenrelevante Endpunkte:*****Mortalität: Gesamtüberleben (OS)***

Das OS wird in randomisierten klinischen Studien als Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod aus jeglicher Ursache operationalisiert. Somit stellt das OS eine direkte Übertragung der Mortalität auf den Zeitraum klinischer Studien dar. Dies entspricht der Definition dieses Endpunktes in den Leitlinien für onkologische Studien der Zulassungsbehörden (Definition Europäische Arzneimittel-Agentur [EMA]/ Food and Drug Administration [FDA]: „time from randomization to death from any cause“).

***Morbidität: Progressionsfreies Überleben (PFS) bewertet durch IRF und bewertet durch die Prüfarzte***

Das PFS ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Krankheitsprogression nach den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien in der gültigen Version 1.1 [9], oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem was früher eintrat. Anhand dieser Kriterien wurde der Zeitpunkt der ersten Krankheitsprogression durch den Prüfarzt (Prüfarzt-bewertetes PFS) und unabhängig durch die IRF (IRF-bewertetes PFS) beurteilt.

Das PFS ist nach Ansicht von Roche ein patientenrelevanter Morbiditätspunkt. Diese Einschätzung wird von mehreren wichtigen Institutionen und Fachgesellschaften geteilt.

So erachtet die **EMA** PFS neben OS als eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt, unabhängig davon, ob darüber hinaus eine Verbesserung des OS gezeigt werden kann. Eine PFS-Verlängerung ist für die EMA ein Benefit für den Patienten [10]. Genauer begründet wurde dies von der Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Scientific Advisory Group. Für diese besteht ein klarer Zusammenhang zwischen Progression und dem Beginn bzw. der Verschlechterung krankheitsbedingter Symptome. Eine Verbesserung des PFS sei wichtig, weil sie mit einer Verzögerung des Wiedereinsetzens oder der Verschlechterung von Symptomen und dem Aufschub der Notwendigkeit einer Folgetherapie einhergehe [11].

Für das **Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte** (BfArM) stellt PFS einen klinisch relevanten Endpunkt dar. Voraussetzung für die Ableitung einer klinisch relevanten Wirkung ist dabei, dass die Ergebnisse für PFS und für OS nicht im Widerspruch zueinander stehen [12].

Die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie** (DGHO) stellt fest, dass PFS einen relevanten klinischen Endpunkt in der palliativen onkologischen Therapie darstellt, insbesondere dann, wenn nachfolgende Therapien Einfluss auf das Überleben nehmen können [13]. Darüber hinaus hat die DGHO in Stellungnahmen zu Arzneimitteln für die Behandlung des malignen Melanoms die Bedeutung von PFS als klinisch relevantem Endpunkt bestätigt [14, 15]. Sie sieht in der Beurteilung von Ansprechen und Progression nach den RECIST-

Kriterien eine validierte, standardisierte und robuste Methode zur Messung des Krankheitsverlaufs [13, 16, 17].

Auch für die **Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie** (ADO), einer Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG), stellen Tumorsprechen und PFS keine Surrogatendpunkte dar, die über einen anderen Endpunkt validiert werden müssen, sondern eigenständige, klinisch relevante Endpunkte mit überragender Bedeutung für den Therapiealltag des Melanompatienten im metastasierten Stadium. Die klinische Relevanz des PFS wird einerseits daraus abgeleitet, dass eine Progression mit unmittelbarer Todesangst verbunden ist. Die ADO hebt darüber hinaus die Operationalisierung der Endpunkte Ansprechen und PFS über formale Kriterien hervor [18].

Roche verweist zu dieser Frage außerdem auf das Kurzgutachten von Prof. Schwartz. Dieser führt aus, dass die Verringerung der Morbidität bei onkologischen Erkrankungen einen patientenrelevanten Endpunkt darstelle. Die Tumor / Nodus / Metastase (TNM)-Merkmale und unmittelbar daraus abgeleitete Parameter der Morbidität (in diesem Zusammenhang v. a. die RECIST-Kriterien) könnten nicht begründet als Surrogatparameter abgewertet werden. Die Therapiedauer mit in der Onkologie zugelassenen Medikamenten werde bis zur Krankheitsprogression empfohlen, die wiederum mit Hilfe der bildgebenden Diagnostik und begleitender histologischer, zytochemischer oder ähnlicher Verfahren operationalisiert werde. Der (Miss-)Erfolg einer Therapiemaßnahme werde an dem Unterschied zwischen Baseline-Messung und Follow-up festgemacht [19].

Eine Progression löst beim metastasierten malignen Melanom einen Therapiewechsel aus. Beim Nachweis eines Fortschreitens der Erkrankung nach oder unter einer systemischen Therapie erfolgt die Umstellung auf eine alternative systemische Therapie [20]. Dabei spielt es keine Rolle, ob die Progression ausschließlich in der Bildgebung oder auch symptomatisch festgestellt wurde. So werden die Patienten beim Fortschreiten der Erkrankung aufgrund der tumorbedingten Symptomatik z. B. in Form von Atemnot, Schwäche oder Schmerzen beeinträchtigt. Metastasen finden sich beim malignen Melanom häufig in der Haut und den Lymphknoten. Ein Fortschreiten der Erkrankung wird daher für die Patienten sehr direkt spürbar und sichtbar und neben der körperlichen zu einer psychischen Belastung [21].

Die allgemeine Akzeptanz von Zulassungsbehörden sowie medizinischen Fachgesellschaften und Experten zeigt, dass PFS als patientenrelevanter Endpunkt für die Morbidität anerkannt wird.

Die Initiierung einer Folgetherapie zur Progression kann für den Patienten mit neuen Nebenwirkungen einhergehen. Eine mögliche Folgetherapie nach einem Progress unter einem spezifischen Inhibitor ist Ipilimumab. Unter Ipilimumab können schwere immunvermittelte Nebenwirkungen auftreten, darunter auch gastrointestinale Manifestationen in Form von Kolitiden oder selten endokrine wie eine Hypophyseninsuffizienz [22, 23].

Die Patientenrelevanz des PFS wurde auch in der G-BA-Beratung am 11. September 2014 diskutiert. Der G-BA sieht ein mit bildgebenden Verfahren erhobenes PFS als nicht

unmittelbar patientenrelevanten Endpunkt. Jedoch hat die Geschäftsstelle bestätigt, dass das PFS einen wesentlichen Faktor für die Therapieentscheidung des Arztes darstellt. Sofern sich positive Aspekte durch eine längere Dauer bis zur Durchführung einer Folgetherapie zeigen, sollten diese sich in patientenrelevanten Endpunkten (Morbidity, Lebensqualität, Nebenwirkungen) widerspiegeln [3].

Roche betrachtet in Übereinstimmung mit den angeführten Institutionen und Experten PFS als einen eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt und als Morbiditätsparameter im Indikationsgebiet metastasiertes malignes Melanom.

Das begründet sich vor allem aus dem verzögerten Eintreten krankheitsspezifischer Symptome sowie einer verzögerten Notwendigkeit einer weiteren Therapielinie bei späterem Einsetzen eines Progresses. Schwerwiegende psychologische Belastungen aufgrund der Angst vor einem Progress wie auch durch einen Progress und ihre mögliche Reduktion bei einem späteren Fortschreiten der Erkrankung unterstützen die Patientenrelevanz des Endpunkts PFS. Dabei ist es aus Sicht der Patienten unerheblich, ob der Progress mittels bildgebender Verfahren oder durch den Patienten selbst festgestellt wurde.

***Morbidity: Tumoransprechen (beste Gesamtansprechrate [BORR], Dauer des Ansprechens [DOR] und Zeit bis zum Ansprechen [TTR])***

Die **BORR** ist definiert als vollständiges (CR) oder teilweises Tumoransprechen (PR) mittels RECIST v1.1.

Die **DOR** wird nur für die Patienten berechnet, die ein bestätigtes Gesamtansprechen (PR oder CR) aufweisen. Sie ist definiert als Zeit zwischen dem ersten Auftreten eines nachgewiesenen bestätigten Ansprechens und einer Krankheitsprogression (Prüfarzt-Einschätzung mittels RECIST v1.1) oder dem Tod durch jegliche Ursachen.

Die **TTR** wird nur für die Patienten berechnet, die ein bestätigtes Ansprechen (PR oder CR) aufweisen. Der Endpunkt ist definiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem ersten bestätigten Ansprechen (CR oder PR).

Für Roche stellt Tumoransprechen einen eigenständigen, patientenrelevanten Endpunkt für Morbidity dar. In der palliativen Situation ist das Ansprechen für den Patienten direkt fassbar und wirkt sich positiv auf seine Lebensqualität aus [24-27]. Dies gilt in besonderer Weise für das metastasierte Melanom [18].

Wie bereits für PFS ausgeführt, stellen auch für die ADO Tumoransprechen und PFS keine Surrogatendpunkte dar, die über einen anderen Endpunkt validiert werden müssen, sondern eigenständige, klinisch relevante Endpunkte mit überragender Bedeutung für den Therapiealltag des Melanompatienten im metastasierten Stadium. Die klinische Relevanz des Ansprechens wird, neben dem über die diagnostische Bildgebung messbaren Metastasenrückgang, daran festgemacht, dass der Patient selbst die Rückbildung der

Metastasen auf der Körperoberfläche sehen und spüren kann, was mit einer Besserung des Allgemeinzustands und einer höheren Chance zur Anteilnahme am sozialen Leben verbunden sei. Die ADO hebt darüber hinaus die Operationalisierung der Endpunkte Ansprechen und PFS über formale Kriterien hervor [18].

In der palliativen Therapiesituation erachtet die DGHO in bestimmten Situationen den Nachweis eines Ansprechens als Surrogatmarker für den Nutzen für den Patienten. Sie sieht in der Beurteilung von Ansprechen und Progression nach den RECIST-Kriterien eine validierte, standardisierte und robuste Methode der Messung des Krankheitsverlaufs [13, 16, 17]. Die bildgebende Dokumentation des Krankheitsverlaufs nach definierten Kriterien stellt für die DGHO ein Argument für die Berücksichtigung in der Nutzenbewertung dar [28].

### ***Morbidität: Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30***

Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Krebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten [29, 30].

Wie im Unterpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität nachfolgend ausführlich dargestellt, erhebt der validierte Fragebogen EORTC QLQ-C30 sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch weitere Symptome, welche bei Krebspatienten auftreten können. Der EORTC QLQ-C30 umfasst insgesamt 30 Fragen, die Multi-Item aus den fünf Dimensionen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, Rollenfunktion und kognitive Funktion, einen globalen Gesundheitsstatus/globale Lebensqualität, drei Symptomskalen (Fatigue [Erschöpfung], Schmerz sowie Nausea [Übelkeit] und Vomiting [Erbrechen]) und fünf Einzel-Items zu zusätzlichen Symptomen (Atemnot, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhoe [Durchfall]) und die vom Patienten wahrgenommene finanzielle Belastung der Behandlung. Diese werden separat ausgewertet [29-31]. Die minimale Differenz, ab der von einer klinischen Relevanz ausgegangen wird (minimal important difference MID), wurde als 10 Punkte beschrieben [32]. Mit den drei Symptomskalen Fatigue (Erschöpfung), Schmerz sowie Nausea (Übelkeit) und Vomiting (Erbrechen) sowie den fünf Einzel-Items Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhoe (Durchfall) des EORTC QLQ-C30 stehen damit validierte Skalen für die Messung der Symptomatik von Krebspatienten zur Verfügung. Sie wurden daher in diesem Dossier der Morbidität zugeordnet. Dies wurde vom IQWiG in der Vergangenheit im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zweier onkologischer Medikamente bei Lungenkrebs entsprechend gehandhabt [33, 34].

Die folgenden Symptomskalen werden hier unter der Endpunktkategorie „Morbidität“ dargestellt: Fatigue (Erschöpfung), Schmerz, Nausea (Übelkeit) und Vomiting (Erbrechen), Atemnot, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Verstopfung, Diarrhoe (Durchfall).

Finanzielle Schwierigkeiten wird nicht dargestellt, da es sich hierbei nicht um ein klinisches Symptom handelt.

Für Roche stellen Veränderungen in den im Nutzendossier dargestellten Symptomen von Patienten mit metastasiertem Melanom patientenrelevante Endpunkte dar.

Es werden Responderanalysen auf Verschlechterung wie auch supportiv auf Verbesserung von Symptomen dargestellt, die aus medizinischer Sicht jeweils einen unterschiedlichen Charakter haben.

Unter einer Krebstherapie kann es zur Verschlechterung von Symptomen kommen. Das ist insbesondere in einem palliativen Setting wie dem metastasierten malignen Melanom der Fall. Ein Aufhalten der Verschlechterung beschreibt die Verzögerung des Neuauftretens bzw. des Voranschreitens von Symptomen und ist eher mit dem Aufhalten des Fortschreitens der Krebserkrankung verbunden. Durch die palliative Situation ist ein Verzögern der Symptome von hauptsächlicher Bedeutung, während eine Verbesserung der Symptome in viel seltenerem Ausmaß erwartet wird. Im Nutzendossier wird daher die Analyse der Verschlechterung als die relevante betrachtet.

Der G-BA erachtet Krankheitssymptome, die Verringerung von Krankheitssymptomen oder eine Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten von Krankheitssymptomen oder die Zeit bis zur Verschlechterung von Krankheitssymptomen als patientenrelevante Endpunkte. Als patientenrelevante krankheitsbedingte Symptome beim Melanom sieht er insbesondere Schmerz, Luftnot, Fatigue (Erschöpfung), Schwindel und Gewichtsverlust an [3]. Von diesen sind Schmerz und Fatigue (Erschöpfung) Symptomskalen im EORTC QLQ-C30.

Das maligne Melanom kann bereits frühzeitig über das lymphatische System oder das Blutgefäßsystem metastasieren. Zwei Drittel der primären Melanommetastasen befinden sich im Abflussgebiet der regionalen Lymphknoten [4]. Dabei erscheinen die regionalen Metastasen in Form von Mikrometastasen, als Satellitenmetastasen (bis 2 cm um den Primärtumor), als In-Transit-Metastasen in der Haut und Unterhaut oder als bereits klinisch diagnostizierbare regionäre Lymphknotenmetastasen [4]. Fernmetastasen treten am häufigsten in der Lunge und der Leber auf [35]. Weitere häufige Metastasierungsorte im Falle der Fernmetastasierung sind die Haut, ferne Lymphknoten, das Gehirn, die Knochen, die Nebennieren sowie der Magen-Darm-Trakt [36].

Symptome wie Schmerzen, Atemnot, Fatigue (Erschöpfung) und Appetitlosigkeit können ein Resultat der Metastasen sein. Symptome wie Fatigue (Erschöpfung) und Schlaflosigkeit können auch die allgemeine Beeinträchtigung des Patienten durch die fortgeschrittene Tumorerkrankung oder auch die psychische Reaktion darauf widerspiegeln [37]. Die gastrointestinale Symptomatik Nausea (Übelkeit), Vomiting (Erbrechen), Diarrhoe (Durchfall) oder Verstopfung kann auch Ausdruck einer therapiebedingten Symptomatik der onkologischen Therapie aber auch einer Begleitmedikation wie z. B. einer Schmerzmedikation sein.

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 und EQ-5D***

Direkt von Patienten berichtete Veränderung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität sind patientenrelevante therapeutische Effekte. Auch das IQWiG erkennt in seinem Rapid Report „Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie“ die gesundheitsbezogene Lebensqualität als „ein direkt patientenrelevantes Maß für die Progression der Erkrankung“ an [38]. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten sollte durch eine Behandlung nicht verschlechtert, im optimalen Fall verbessert werden [17].

Die Lebensqualität sollte in klinischen Studien mit anerkannten und validierten Messinstrumenten erfasst und operationalisiert werden [39, 40].

In der GO28141-Studie (coBRIM) wurden mit dem EORTC QLQ-C30 und dem EQ-5D zwei anerkannte und validierte Patientenfragebögen zur Erfassung der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzt.

Der **EORTC QLQ-C30** ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von an Krebs erkrankten Patienten, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten. Der Fragebogen wurde von der EORTC entwickelt und validiert [29, 41]. Die aktuell gültige und ebenfalls validierte Version ist die Version 3.0 [30]. Der Fragebogen wird häufig bei Melanompatienten zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzt [42]. Das Scoring erfolgt nach dem gültigen Scoring-Manual [31].

Der EORTC QLQ-C30 umfasst insgesamt 30 Fragen in den folgenden Modulen in Form von Multi-Item Skalen wie auch Einzel-Items:

- Eine Skala für die allgemeine Gesundheit und Lebensqualität (2 Items)
- Fünf Funktionsskalen: körperliche Funktion (5 Items), kognitive Funktion (2 Items), emotionale Funktion (4 Items), soziale Funktion (2 Items), Rollenfunktion (2 Items)
- Drei Symptomskalen: Fatigue (Erschöpfung) (3 Items), Schmerz (2 Items), Nausea (Übelkeit) und Vomiting (Erbrechen) (2 Items)
- Sechs Einzel-Items: Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhoe (Durchfall) und finanzielle Schwierigkeiten

Die einzelnen Items werden auf einer Skala von 1 bis 4 (bzw. 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 den Lebensqualitätsskalen eine höhere Lebensqualität, bei den Funktionsskalen eine bessere Funktion und bei den Symptomskalen eine Verschlechterung der Symptome [31]. Die einzelnen Komponenten des Fragebogens werden separat ausgewertet. Die minimale Differenz, ab der von einer klinischen Relevanz ausgegangen wird, beträgt 10 Punkte [32].

Der EORTC QLQ-C30 ist ein allgemein anerkanntes Instrument, das in onkologischen Studien häufig eingesetzt wird [43] und validiert wurde [44]. Er wurde auch in mehreren

Studien beim metastasierten Melanom zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität genutzt [42, 45-50].

In der deutschen S3-Leitlinie Malignes Melanom wird der EORTC QLQ-C30 als erstes genannt unter den häufig eingesetzten krankheitsübergreifenden Instrumenten zur Erfassung der Lebensqualität von Melanompatienten. In der Leitlinie wird außerdem erwähnt, dass eine methodische Umsetzung der Erfassung von Lebensqualität im klinischen Alltag wünschenswert ist, da gezielte Interventionen abzuleiten sind [20]. Interventionen können einzelne Dimensionen der Lebensqualität positiv beeinflussen [51, 52].

Wie zuvor dargestellt, erhebt der Fragebogen sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch als auch weitere Symptome, welche bei Krebspatienten auftreten können. Die drei Symptomskalen Fatigue (Erschöpfung), Schmerz und Nausea (Übelkeit) und Vomiting (Erbrechen) sowie die fünf Einzel-Items Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhoe (Durchfall) werden in diesem Dossier als Morbiditätsendpunkte definiert und dargestellt. Dies wurde vom IQWiG in der Vergangenheit im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zweier onkologischer Medikamente bei Lungenkrebs entsprechend gehandhabt [33, 34].

Es werden daher Responderanalysen auf Verschlechterung wie auch Verbesserung von Funktionen dargestellt, die aus medizinischer Sicht jeweils einen unterschiedlichen Charakter haben. Unter einer Krebstherapie kann es zur Verschlechterung von Symptomen kommen. Das ist insbesondere in einem palliativen Setting wie dem metastasierten malignen Melanom der Fall. Ein Aufhalten der Verschlechterung beschreibt die Verzögerung des Neuauftretens bzw. des Voranschreitens von Symptomen und ist eher mit dem Aufhalten des Fortschreitens der Krebserkrankung verbunden. Durch die palliative Situation ist ein Verzögern der Symptome von hauptsächlicher Bedeutung, während eine Verbesserung der Symptome in viel seltenerem Ausmaß erwartet wird. Im Nutzendossier wird daher die Analyse der Verschlechterung als die relevante betrachtet.

Der **EQ-5D Fragebogen** ist ein generischer, validierter Fragebogen zur Beschreibung des Gesundheitszustandes von Patienten [53, 54]. Eine Reihe von Studien belegen seine Validität und Reliabilität bei Krebspatienten [44, 55, 56]. In der GO28141-Studie (coBRIM) wurde die gültige und validierte Version des EQ-5D verwendet [57]. Der Fragebogen besteht aus zwei Teilen.

Im deskriptiven Teil (EQ-5D self classifier) geben Patienten Einschätzungen zu den fünf Dimensionen Mobilität, Selbstversorgung, gewöhnliche Aktivitäten, Schmerzen/Beschwerden und Angst/Depressionen. Die Antworten erlauben eine Graduierung in fünf Level (kein, leicht, moderat, schwer, extrem). Einzelne Gesundheitszustände werden dann nach landesspezifischen Algorithmen in einen Utility-Wert umgewandelt, der in einem Kontinuum zwischen 0 und 1 liegt. Der am häufigsten verwendete Algorithmus wurde anhand einer Befragung von 2.997 Teilnehmern in Großbritannien ermittelt [58]. Die MID für den UK-Indexwert beträgt 0,08 Punkte [59].

Im Rahmen der GO28141-Studie (coBRIM) wurde der Utility Score (EQ-5D self classifier) aller Patienten unter Verwendung der UK-Präferenzwerte berechnet.

Anhand einer visuellen Analogskala (EQ-VAS) können die Patienten ihren Gesundheitsstatus auf einer 100 Punkte-Skala von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitsstatus) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitsstatus) bewerten [47, 57, 60]. Die MID für die VAS-Werte beträgt 7 Punkte [59].

### ***Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse***

Unerwünschte Ereignisse können eine direkte Übertragung der Morbidität (Beschwerden und Komplikationen) auf in klinischen Studien messbare Endpunkte sein. Leichte Abweichungen eines Laborparameters, die vom Patienten nicht wahrgenommen werden, stellen nicht unbedingt ein patientenrelevantes Ereignis dar.

Es werden folgende Endpunkte dargestellt:

- Jegliche unerwünschten Ereignisse
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  inkl. der separaten Darstellung der CTCAE-Grad 3, 4 und 5
- Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führten
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse gemäß Studienprotokoll, weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse und häufigste unerwünschte Ereignisse (bei  $\geq 20\%$  der Patienten in einem der Behandlungsarme), sortiert nach Systemorganklassen

### **4.2.5.3 Meta-Analysen**

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten<sup>4</sup> erfolgen. In

<sup>4</sup> DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges'  $g$ , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>5</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität<sup>6</sup> erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

*Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur eine RCT die Bewertungsgrundlage bildet.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

---

<sup>5</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

<sup>6</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

*Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

### **Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt PFS**

Der Endpunkt wurde mittels HR analysiert. Stratifizierungsfaktoren waren die geografische Region und der Grad der Metastasierung (Krankheitsschwere).

Folgende Analysen wurden zusätzlich als Sensitivitätsanalysen geplant:

- Ohne Stratifizierung.
- Zensierung von Patienten, die eine nicht Protokoll-gemäße Krebstherapie begannen.
- Zensierung von Patienten, die zu mindestens zwei Untersuchungen vor dem Ereignis fehlende Werte aufwiesen.

### **Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt OS**

Der Endpunkt wurde mittels HR analysiert. Stratifizierungsfaktoren waren die geografische Region und der Grad der Metastasierung (Krankheitsschwere).

Folgende Analysen wurden zusätzlich als Sensitivitätsanalysen geplant:

- Ohne Stratifizierung.
- Eine Analyse, in der Patienten, die eine andere Krebstherapie begannen, zum Zeitpunkt des Behandlungswechsels zensiert wurden.

### **4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Für die Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden Subgruppenanalysen nach allen für die Wirksamkeit unten begründeten Variablen durchgeführt. Für den Endpunkt Sicherheit werden die nach dem SGB V relevanten Subgruppen Alter, Geschlecht, geografische Region und Krankheitsschwere (Grad der Metastasierung) auf mögliche Effektmodifikationen untersucht.

Folgende Subgruppenanalysen werden in diesem Nutzendossier für alle Endpunkte durchgeführt:

- Alter bei Randomisierung (<65 Jahre, ≥65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich, männlich)
- Geografische Region (Nordamerika, Europa, Australien/ Neuseeland/ Andere)
- Grad der Metastasierung (M1a/M1b/IIIC, M1c) als Maß der Krankheitsschwere

Geografische Region und der Grad der Metastasierung waren Stratifizierungsfaktoren in der GO28141-Studie (coBRIM). Darüber hinaus wurden die folgenden präspezifizierten Subgruppenanalysen für die Wirksamkeitsendpunkte durchgeführt:

- ECOG-PS (0, 1, 2)
- LDH (normal, erhöht)
- BRAF-Mutationsstatus (V600E, V600K)

- Vorherige adjuvante Therapie (ja, nein)

### **Alter**

Für den Faktor Alter wurde die in der GO28141-Studie (coBRIM) präspezifizierte Subgruppe mit den zwei Kategorien <65 Jahre und  $\geq 65$  Jahre ausgewertet.

Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 66 Jahren für Männer und 58 Jahren für Frauen [61]. Melanome werden schwerpunktmäßig zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr diagnostiziert.

Das Auftreten eines Melanoms betrifft hauptsächlich Patienten im mittleren Alter, d. h. 60% der Patienten sind jünger als 65 Jahre [62].

Auf die Darstellung von Subgruppenanalysen mit der Einteilung in <65 Jahre,  $\geq 65$  Jahre,  $\geq 75$  Jahre wird verzichtet, da der Einteilung in  $\leq 65$  Jahre aufgrund des durchschnittlichen Erkrankungsalters mehr Bedeutung zugemessen wird. Zudem sind die Patientenzahlen in der Einteilung in <65 Jahre,  $\geq 65$  Jahre,  $\geq 75$  Jahre deutlich unausgewogener.

### **Geschlecht**

Die Differenzierung des Faktors Geschlecht erfolgte in der GO28141-Studie (coBRIM) nach den Kategorien weiblich und männlich. Zwar unterscheiden sich die altersspezifischen Erkrankungsraten nach Geschlecht, jedoch erkranken Frauen und Männer in etwa zu gleichen Teilen an einem malignen Melanom [61].

Für den Faktor Geschlecht gilt, dass er ebenfalls als prognostischer Faktor für das Stadium III gilt, allerdings zu einem geringeren Grad als das Alter. Für das Stadium IV ist das Geschlecht als prognostischer Faktor umstritten [63].

### **Ethnie**

Die Ethnie ist ein Risikofaktor für die Entstehung und den Verlauf der Melanomerkrankung. So ist das Melanomrisiko bei hellen Hauttypen höher [4]. Für den Faktor Ethnie gibt es Hinweise, dass bei der nicht-weißen Bevölkerung das maligne Melanom mit einer schlechteren Prognose verbunden ist [64].

Zwar war die Ethnie (weiß, nicht-weiß) eine präspezifizierte Subgruppenvariable in der GO28141-Studie (coBRIM), allerdings wurden in der Studie nur sehr wenige nicht-weiße Patienten eingeschlossen (20 bzw. 13 nicht-weiße Patienten vs. 227 bzw. 235 weiße Patienten). Diese sehr wenigen Patienten bilden außerdem eine sehr heterogene Gruppe in Bezug auf ihre ethnische Zugehörigkeit, deren Mehrheit als unbekannt klassifiziert worden ist (16 Patienten unbekannter Ethnizität, ein Asiate, ein Patient multipler und zwei Patienten anderer Ethnizität bzw. neun Patienten unbekannter Ethnizität, ein Patient multipler Ethnizität, ein Hawaiianer oder anderer Pazifikinsulaner und zwei Patienten anderer Ethnizität) (Tabelle 4-14). Eine Subgruppenbetrachtung mit solch unausgeglichenen Gruppengrößen und einer in sich sehr heterogenen Gruppe ist nicht aussagekräftig und wird

entsprechend hier nicht dargestellt. Sie wird aber zum Teil über die geografische Region repräsentiert.

### **Geografische Region**

Wie in der Studie GO28141 (coBRIM) präspezifiziert wird die Einteilung der geografischen Region in Europa, Nordamerika und Australien/ Neuseeland/ Andere übernommen, v. a. da diese ein Stratifizierungsfaktor bei der Randomisierung war.

### **Zentrums- und Ländereffekte**

Eine Darstellung von Zentrums- und Ländereffekten ist in großen, internationalen und multizentrischen Studien nicht immer sinnvoll. Indikatoren hierfür können sein:

- Indikation
  - Bestimmte Indikationen (die ICH E9 nennt hier explizit die Onkologie [Mortalitätsstudien])
- Zentren
  - Hoher Anteil kleiner Zentren (d. h. wenige Patienten). Diese liefern vielfach zufällige bzw. wenig belastbare Effekte.
- Länder
  - Hoher Anteil kleiner Länder (d. h. wenige Patienten). Diese liefern vielfach zufällige bzw. wenig belastbare Effekte. Der Anteil der Patienten, die in einzelnen Ländern rekrutiert werden, hängt von der Rekrutierungsgeschwindigkeit und der Anzahl der teilnehmenden Zentren ab, so dass in internationalen Studien vielfach auch Länder sehr wenige Patienten aufweisen.

Ist der Anteil der kleinen Zentren/Länder im Sinne von wenigen Patienten hoch, so macht ein Fokus auf diese keinen Sinn (ICH E9). Dies gilt insbesondere in bestimmten Indikationen, in denen es keine Anhaltspunkte dafür gibt, dass der Zentreneffekt Einfluss auf die Primär- und Sekundärvariablen hat. Die ICH E9 erwähnt hier beispielhaft Mortalitätsstudien.

Speziell in Studien mit erwartungsgemäß kleinen Zentren, die überwiegend wenige Patienten pro Zentrum aufweisen, sollte deshalb ein ‚pooling‘ von Zentren präspezifiziert werden und verblindet erfolgen. Die Regeln für ein Pooling sollten zum Ziel haben, Homogenität für wichtige Einflussfaktoren auf die Messung und das Ergebnis der Primärvariable zu erhalten (ICH E9). Ein ‚poolen‘ von kleinen Zentren über verschiedene geografische oder politische Einheiten hinweg, bei gleichzeitiger Beibehaltung großer Zentren ist deshalb nicht angebracht. Ein ‚pooling‘ auf der Ebene ‚geografische Region‘ ist nicht nur in der ICH E9 angelegt, sondern auch sinnvoll, wenn diese Regionen so definiert sind, dass sie in sich homogen hinsichtlich wichtiger Einflussfaktoren sind.

Deshalb wurde in der vorliegenden Studie ein ‚pooling‘ auf Ebene der ‚geografischen Region‘ präspezifiziert, da (i) viele kleine Zentren erwartet wurden (und entstanden sind) und (ii) eine Regionsdefinition gewählt wurde, die nach medizinischen Überlegungen homogen im

Hinblick auf die Behandlungseffekte ist. Auch die Region Australien/ Neuseeland/ Andere kann im Wesentlichen als homogen betrachtet werden, da als ‚anderes‘ Land nur noch Israel (mit 12 Patienten) aufgenommen wurde.

Tabelle 4-5: Darstellung der Häufigkeiten von Zentren, Ländern und Regionen in den Kategorien gesamt, weniger als 10 Patienten bzw. gleich oder mehr als 10 Patienten

Kategorie	Zentrum			Land			Region		
	n	%	% rand. Pat.	n	%	% rand. Pat.	n	%	% rand. Pat.
<b>Total</b>	133	100	100	19	100	100	3	100	100
<b>&lt; 10 Pat / Arm</b>	123	92	70	5	26	6	0	0	0
<b>≥ 10 Pat / Arm</b>	10	8	30	14	74	94	3	100	100

Es bleibt festzuhalten, dass in Fällen mit vielen kleinen Zentren (Ländern) und zu erwartendem geringem Einfluss auf die Behandlungseffekte, die ICH E9 explizit vorschlägt, die einzelnen Zentren/Länder zu poolen.

### Krankheitsschwere

Der Faktor Krankheitsschwere wird über die Stratifizierungsvariable Grad der Metastasierung abgedeckt. Er wird mit der Klassifikation von Lymphknotenbefall und Metastasierung bei Randomisierung (nicht resezierbares Stadium IIIC, M1a, M1b, M1c) operationalisiert. Die Differenzierung erfolgt gemäß des TNM Staging System des American Joint Committee on Cancer (AJCC) [20].

Das „M“ bezeichnet das Vorhandensein bzw. Fehlen von Fernmetastasen:

- M0: Kein Anzeichen von Fernmetastasen
- M1: Vorliegen von Fernmetastasen

Durch nachgestellte Buchstaben lässt sich eine weitere Einteilung treffen. Mit „a“ wird bezeichnet, dass mindestens ein entfernt liegender Teil des Körpers oder Lymphknoten befallen ist. Das „b“ beschreibt einen Lungenbefall, während bei „c“ entweder ein Organbefall (außer der Lunge) mit normalem LDH-Spiegel vorliegt oder jede Art der Fernmetastasierung und ein Anstieg der LDH festgestellt wurde (TNM Staging System des AJCC [20]).

Hinsichtlich der 1-Jahres-Überlebensrate haben Patienten mit Fernmetastasen im Stadium M1a die beste Prognose, während Patienten im Stadium M1c die schlechteste Prognose aufweisen [65].

Die Krankheitsschwere mit der Unterteilung in die beiden Kategorien nicht resezierbar IIIc/ M1a/ M1b und M1c wird im Nutzendossier in Betracht gezogen und als ausreichend betrachtet, um den Stellenwert des möglichen Effektmotifikators „Krankheitsschwere“ zu

beurteilen. Das Stadium M1c stellt das am meisten fortgeschrittene Stadium des malignen Melanoms dar. In der deutschen Leitlinie wird im Rahmen der dort ersichtlichen tabellarischen Stadieneinteilung ausschließlich im Stadium M1c der LDH-Wert als erhöht angegeben. Ein erhöhter LDH-Wert ist ein wichtiger, prognostisch ungünstiger Parameter im Krankheitsbild des malignen Melanoms. Außerdem werden im Stadium M1c anders als im Stadium M1a (Haut-, Unterhautfettgewebe- Lymphknotenmetastasen), M1b (Lungenmetastasen) und IIIC (Lymphknoten-, In-Transit-, Satellitenmetastasen) Fernmetastasen jeglicher weiterer Lokalisation erfasst, so z. B. auch Leber-, Knochen- oder Hirnmetastasen, welche nicht nur von prognostischer Bedeutung sind, sondern auch für den Patienten eine spürbare Relevanz haben können [20]. Daher unterscheidet sich die Gruppe der Patienten im Stadium M1c von denen der Stadien IIIC, M1a und M1b. Bei der Einteilung in die getrennten Kategorien IIIC, M1a, M1b und M1c ist die Verteilung der Patienten zudem sehr unausgewogen, mit jeweils etwa 60% der Patienten im Stadium M1c und jeweils weniger als 9% Patienten im Stadium IIIC.

### **ECOG-PS**

Der Allgemeinzustand wird mittels des ECOG-PS bei Randomisierung gemessen [66]. Die Differenzierung erfolgt nach den Stadien, welche die Skala zur Messung des ECOG-PS vorgibt. Die Einteilung des ECOG-PS erfolgte gemäß Präspezifizierung in 0 und 1.

ECOG-PS 0 bedeutet, dass der Patient ohne oder mit nur sehr geringen Krankheitszeichen ohne Einschränkungen normal aktiv ist. ECOG-PS 1 bedeutet, dass der Patient in seiner körperlichen Aktivität leicht eingeschränkt ist, jedoch noch leichtere Arbeiten durchführen kann und noch eine ambulante Behandlung möglich ist [67]. Die ECOG-PS Stadien 0 und 1 werden in der Regel als guter Allgemeinzustand zusammengefasst, die Stadien 2 und mehr stehen für einen reduzierten Allgemeinzustand. Kriterium für den Studieneinschluss waren die Werte 0 und 1.

Lediglich ein auf Cobi+Vem randomisierter Patient wurde bei Einschluss mit einem ECOG-PS 1 dokumentiert, hatte jedoch nach Randomisierung vor der ersten Behandlung einen ECOG-PS 2. Dieser Patient wurde nicht ausgeschlossen und ging in die Subgruppenberechnungen mit ein.

### **LDH-Spiegel**

Die Differenzierung erfolgt nach normal bzw. erhöht [65, 68]. Eine Erhöhung des LDH-Spiegels wurde als unabhängiger, eindeutig negativer prognostischer Faktor für das Überleben bei Melanomerkrankungen identifiziert [65].

### **Hirnmetastasen**

Im Anwendungsgebiet „nicht resezierbares oder metastasiertes malignes Melanom“ stellen Patienten mit Hirnmetastasen eine zu untersuchende Subgruppe dar. Das maligne Melanom gehört zu den Tumoren, welche zu Hirnmetastasen führen können [69]. Die Differenzierung erfolgte in der GO28141-Studie (coBRIM) nach Vorhandensein bzw. Nicht-Vorhandensein von Hirnmetastasen.

Die Subgruppe bezüglich Hirnmetastasen in der Vorgeschichte kann allerdings wegen zu geringer Fallzahl (zwei Patienten im Interventionsarm, ein Patient im Kontrollarm) nicht sinnvoll untersucht werden und wird daher im Dossier nicht dargestellt.

### **BRAF-Mutationsstatus**

Da die Patienten vor der Kombinationsbehandlung auf den BRAF-V600-Mutationsstatus getestet werden müssen, ist dieser ein weiteres relevantes Patientencharakteristikum. Dabei lassen sich Mutationen des Typs V600E (Aminosäureaustausch von Valin [V] durch Glutamat [E] an Position 600, bei ca. 83% der Patienten), V600K (Austausch zu Lysin [K], ca. 14% der Patienten) und andere, seltenere Mutationen unterscheiden [2, 70]. Die Differenzierung des BRAF-Mutationsstatus erfolgte in der GO28141-Studie (coBRIM) nach BRAF-V600E und BRAF-V600K.

### **Zeit seit der Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung**

Die Subgruppenanalyse hinsichtlich der Zeit seit der Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung war in der Studie GO28141 (coBRIM) zwar geplant, wurde aber nicht abgefragt und kann daher nicht dargestellt werden. Zwar wurde stattdessen für den Endpunkt BORR gemäß IRF-Einschätzung eine Subgruppenanalyse hinsichtlich der Zeit seit der Krankheitsdiagnose bis zur Metastasierung durchgeführt, dies wurde jedoch nicht präspezifiziert und wird daher nicht dargestellt.

### **Vorherige adjuvante Therapie**

Es war in der GO28141-Studie (coBRIM) zulässig, dass Patienten in fortgeschrittenem Stadium eine vorherige adjuvante Therapie erhalten konnten. Aufgrund der Vielzahl verschiedener Therapien wurde eine binäre Einteilung in ja und nein als geeignet betrachtet. Diese Subgruppenvariable (vorherige adjuvante Therapie ja vs. nein) war in der Studie präspezifiziert und wird im Dossier entsprechend dargestellt.

### **Kombinatorische Überlegungen zu Interaktionstests bei Subgruppen**

#### ***Interaktionstests für Subgruppen***

Um die Bedeutung einzelner Subgruppen als mögliche Effektmodifikatoren zu untersuchen, erfolgt die inhaltliche Prüfung der Interaktionstests aufgrund kombinatorischer, statistischer und medizinischer Überlegungen, die sowohl auf Studien- wie auch auf Endpunktebene durchgeführt werden.

Im Zuge des Designs der Studie gibt es einige wesentliche statistische Aspekte, die Rückwirkung auf die Interaktionstests haben.

#### ***Beurteilung von Subgruppenergebnissen: Vorgehen anhand medizinisch-methodischer Aspekte***

Die Beurteilung von Subgruppenergebnissen basiert nicht einzig auf den Überlegungen zur Multiplizität, sondern ist aus Sicht von Roche komplex und basiert auf folgenden Aspekten:

*Studienebene*

- Multiplizität / Typ-I Fehlerinflation

*Endpunktebene*

- Umfang der verfügbaren Information (z. B. limitierte Anzahl von zeitabhängigen Ereignissen bei bestimmten Subgruppen)
- Konsistenz der Ergebnisse über einzelne Endpunkte hinweg (unabhängig davon, ob diese vom IQWiG als patientenrelevant klassifiziert wurden)
- Vorhandensein einer medizinischen Rationale, um eine inhaltlich korrekte Interpretation zu gewährleisten.

Den Goldstandard für Subgruppenanalysen stellen Auswertungen von a priori gebildeten Subgruppen dar, wobei eine anhand der Subgruppen stratifizierte Randomisierung und eine für die Datenanalyse adäquate statistische Methode vorgenommen bzw. angewandt werden. Dieser Goldstandard ist in der Studie GO28141 (coBRIM) für zwei Subgruppen erfüllt:

1. Krankheitsschwere (Grad der Metastasierung)
2. Geografische Region

Die weiteren im Dossier dargestellten Subgruppen waren präspezifiziert, aber es fand keine Stratifizierung statt:

3. Alter
4. Geschlecht
5. ECOG-PS
6. LDH
7. BRAF-Mutationsstatus
8. Vorherige adjuvante Therapie.

Interaktionstests wurden für folgende Variablen durchgeführt:

- |   |                 |
|---|-----------------|
| – Wirksamkeitsvariablen zum Datenschnitt 09. Mai 2014:      | sechs Variablen |
| – Wirksamkeitsvariablen zum Datenschnitt 16. Januar 2015:   | fünf Variablen  |
| – Wirksamkeitsvariablen zum Datenschnitt 28. August 2015:   | eine Variable   |
| – EORTC QLQ-30 zum Datenschnitt 09. Mai 2014:               | 14 Variablen    |
| – Sicherheitsvariablen zum Datenschnitt 19. September 2014: | 39 Variablen    |

Der EORTC QLQ-C30 besteht aus dem globalen Gesundheitsstatus, fünf weiteren Funktionsskalen und acht Symptomskalen. Interaktionstests wurden für die relevante Kategorie „Verschlechterung der jeweiligen Skala um mindestens 10 Punkte“ berechnet.

Die Sicherheitsvariablen bestehen aus prädefinierten Parametern (sieben Variablen), unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse sowie den am häufigsten aufgetretenen Ereignissen (insgesamt 32).

Für die Sicherheitsvariablen wurden Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe für die Subgruppen 1–4 untersucht. Für Wirksamkeitsvariablen sowie EORTC QLQ-C30-Variablen wurden Interaktionen für alle acht Subgruppenkategorien untersucht. Die Anzahl der resultierenden Interaktionstests (gesamt 364) ist in Tabelle 4-6 dargestellt.

Tabelle 4-6: Anzahl der berechneten Interaktionstests

	Datenschnitt	Anzahl der Variablen	Anzahl der Subgruppen	Anzahl der Tests
<b>Wirksamkeit</b>	09. Mai 2014	6	8	48
<b>Wirksamkeit</b>	16. Januar 2015	5	8	40
<b>Wirksamkeit<sup>a</sup></b>	28. August 2015	1	8	8
<b>EORTC QLQ-C30 Symptom und Funktion</b>	09. Mai 2014	14	8	112
<b>Sicherheit</b>	19. September 2014	39	4	156
<b>Gesamtanzahl der Interaktionstests</b>				364
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30				

Es ergeben sich 364 medizinisch relevante und hinsichtlich der Fallzahlen belastbare Einzeltests. Dies entspricht nicht dem ursprünglich geplanten globalen zweiseitigen 5%-Signifikanzniveau, sondern gemäß  $\alpha^*=(1-\alpha)^k$  mit [ $\alpha=0,05$  (zweiseitig) und  $k$ =Anzahl der Vergleiche)] einem Niveau von  $\alpha^*=0,0000008\%$ . Entsprechend beträgt die Wahrscheinlichkeit von mindestens einer falsch positiven Entscheidung 99,9999992%. Wird nicht adjustiert, ergeben sich für die Sicherheitsendpunkte etwa 18 ( $364 \times 0,05$ ) zu erwartende falsch-positive Testergebnisse. Für die Subgruppen 1–4 (Alter, Geschlecht, geografische Region, Krankheitsschwere (Grad der Metastasierung) wurden jeweils 65 Subgruppentests durchgeführt ( $6+5+1+14+39$ ; siehe Tabelle 4-6). Für die Subgruppen 5–8 (ECOG-PS, LDH, BRAF-Mutationsstatus, vorherige adjuvante Therapie) wurden jeweils 26 Subgruppentests durchgeführt (abzüglich der 39 Tests für Sicherheitsendpunkte). Somit ergibt sich in der Kategorie „Beleg“ eine rein zufällig erwartete Anzahl von 3,25 ( $=65 \times 0,05$ ) bzw. 1,3 ( $=26 \times 0,05$ ) Interaktionen. Tabelle 4-7 stellt die rein zufällig erwarteten Interaktionen den tatsächlich erhaltenen gegenüber. Für die Kategorie „Hinweis“ wurde die Berechnung der rein zufällig zu erwartenden Interaktionen auf entsprechende Art durchgeführt.

Tabelle 4-7: Übersicht über die Anzahl positiver Interaktionstests und zu erwartende Zufallsbefunde bei verschiedenen, gegebenen Signifikanzniveaus

Subgruppe	Subgruppenmerkmal	Anzahl Interaktionen			
		Beleg		Hinweis	
		p<0,05		0,05≤p<0,2	
		Erhalten	Erwartet	Erhalten	Erwartet
Generelle Subgruppen					
Alter	<65/≥65 Jahre	5	je 3,25	13	je 9,75
Geschlecht	männlich/weiblich	3		10	
Geografische Region	Nordamerika, Europa, Australien/Neuseeland/Andere	3		5	
Grad der Metastasierung	IIIc/M1a/M1b, M1c	7		13	
Subgruppen nur für Wirksamkeit und EORTC QLQ-C30					
ECOG-PS	0, 1, 2	4	je 1,3	7	je 3,9
LDH	erhöht, normal	1		2	
BRAF-Mutationsstatus	V600E, V600K, fehlend	0		6	
Vorherige adjuvante Therapie	ja, nein	2		7	
BRAF: Rat fibrosarcoma Isoform B, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30, LDH: Laktatdehydrogenase					

Im Vergleich von erwarteter und tatsächlicher Anzahl an Interaktionen zeigt sich bei folgenden Variablen eine Häufung: Krankheitsschwere (Grad der Metastasierung) und ECOG-PS. Im Falle der Subgruppen Alter und vorherige adjuvante Therapie zeigt sich bei „Beleg“ eine Anzahl an Interaktionen, welche unwesentlich höher ist als die Anzahl der erwarteten Interaktionen.

Aufgrund der hohen Übereinstimmung der Anzahl der positiven Interaktionstests mit der Zufallshypothese auf Studienebene müssen jedoch weitere Aspekte auf Ebene der Einzelvariablen gegeben sein, um von bedeutsamen Interaktionen zu sprechen.

Neben der statistischen Signifikanz muss auch eine biologische Rationale für die Interaktion vorliegen, damit diese als relevant bewertet wird.

## Methodik zur Subgruppenanalyse

### *Interaktionstests*

Für alle Subgruppen wurden in einem ersten Schritt Tests auf Interaktionen durchgeführt. Diese Tests wurden für die Time-to-event-Analysen in SAS mit ‚PROC PHREG‘

durchgeführt. Dafür wurde ein Interaktionsterm (treatment\*subgroup) ins Modell eingefügt und ein Likelihood Ratio Test nach dem Modell ohne Interaktionsterms berechnet. Es wurden Typ 3-Tests mit der Option Likelihood Ratio Test spezifiziert. Die Methode zum Auflösen von Bindungen wurde mit „ties=efron“ spezifiziert.

Die Interaktionstests für das RR wurden in SAS mit ‚PROC GENMOD‘ durchgeführt. Die p-Werte wurden mittels eines Likelihood Ratio-Tests auf Interaktion des Behandlungseffektes in einem logistischen Modell berechnet.

### **Medizinisch-biologische Rationale für Subgruppen, die häufiger auffällige Interaktionstests liefern**

Aus dem Verständnis medizinisch-biologischer Zusammenhänge können häufig die in klinischen Studien identifizierten Interaktionen von Ergebnissen mit Effektmodifikatoren begründet werden. Allerdings lässt sich nicht jede Interaktion durch eine medizinisch-biologische Rationale erklären. Selbst bei Vorliegen einer „potentiellen“ Rationale muss diese nicht immer zutreffen. Deshalb ist es wichtig, die Gesamtschau aller vorgefundenen Interaktionen zu betrachten und zu prüfen, ob sich ein vermuteter medizinisch-biologischer Zusammenhang auch konsistent über alle Ergebnisse in diesem Kontext hinweg erklären lässt.

Die Bewertung der Interaktionen erfolgt in Abschnitt 4.3.1.3.2.

#### **4.2.5.6 Indirekte Vergleiche**

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich<sup>7</sup>. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“<sup>8</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>9</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>10</sup>, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

<sup>7</sup> Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D’Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

<sup>8</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>9</sup> Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

<sup>10</sup> Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>11</sup>.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen<sup>12</sup>.

*Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:*

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Da eine RCT gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib die Bewertungsgrundlage bildet, wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

---

<sup>11</sup> B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>12</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.



### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
GO28141 (coBRIM)	ja	ja	laufend	geplant 5 Jahre	Cobimetinib + Vemurafenib vs. Placebo + Vemurafenib

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in der Tabelle 4-8 haben den Stand vom 13. November 2015.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

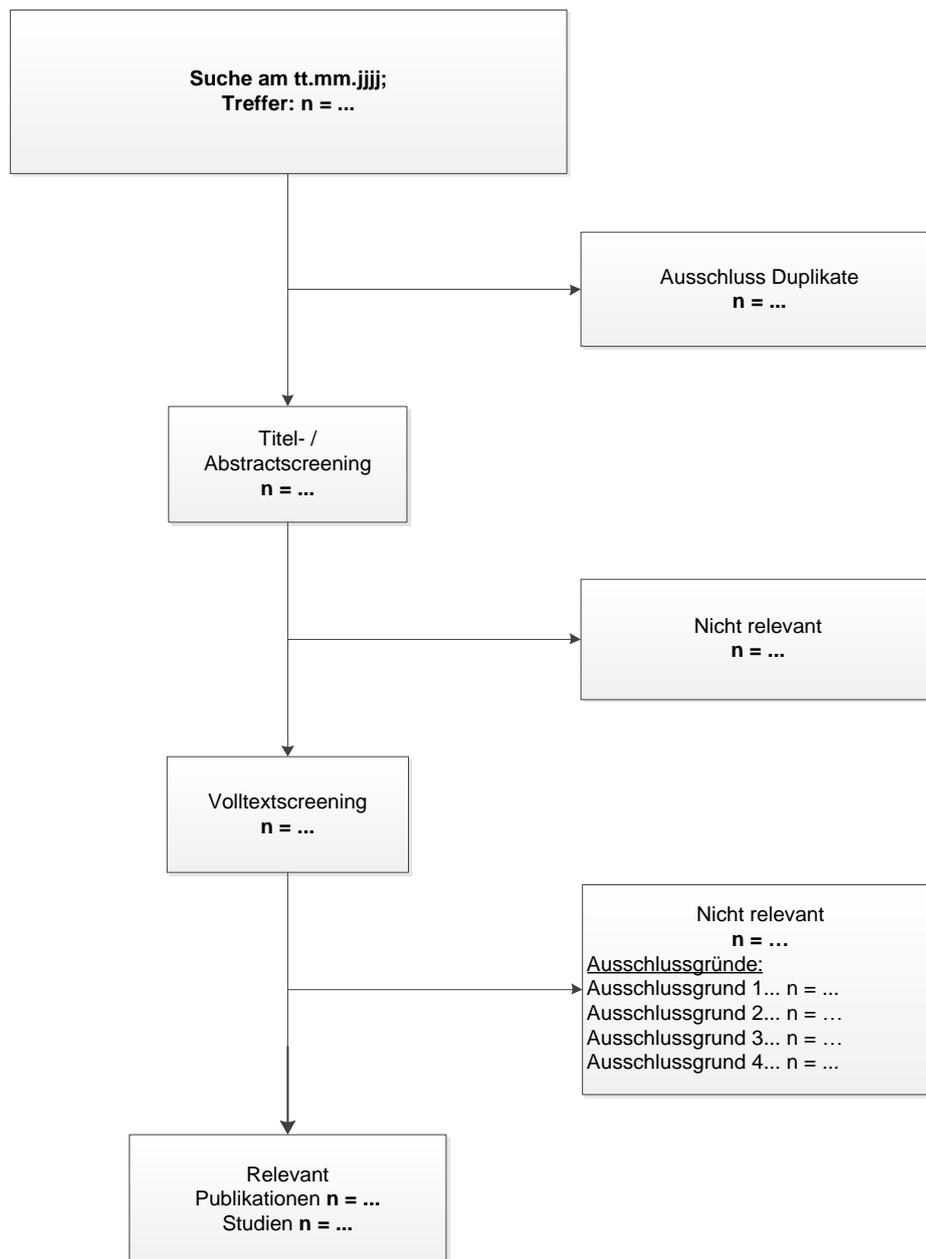


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel Cobimetinib im Anwendungsgebiet „Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation“ durchgeführt, um alle RCTs für einen direkten Vergleich zwischen Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib zu identifizieren.

Die bibliografische Literaturrecherche wurde am 11. November 2015 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane durchgeführt.

Die Suche ergab 58 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n=9) verbleiben 49 Publikationen, die gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz geprüft wurden. Basierend auf den Informationen des Titels und Abstracts wurden 40 Publikationen als nicht relevant eingestuft und dementsprechend ausgeschlossen.

Die systematische bibliografische Literaturrecherche ergab somit eine relevante Publikation von Larkin et al., in der die Studie GO28141 (coBRIM) beschrieben wird [71].

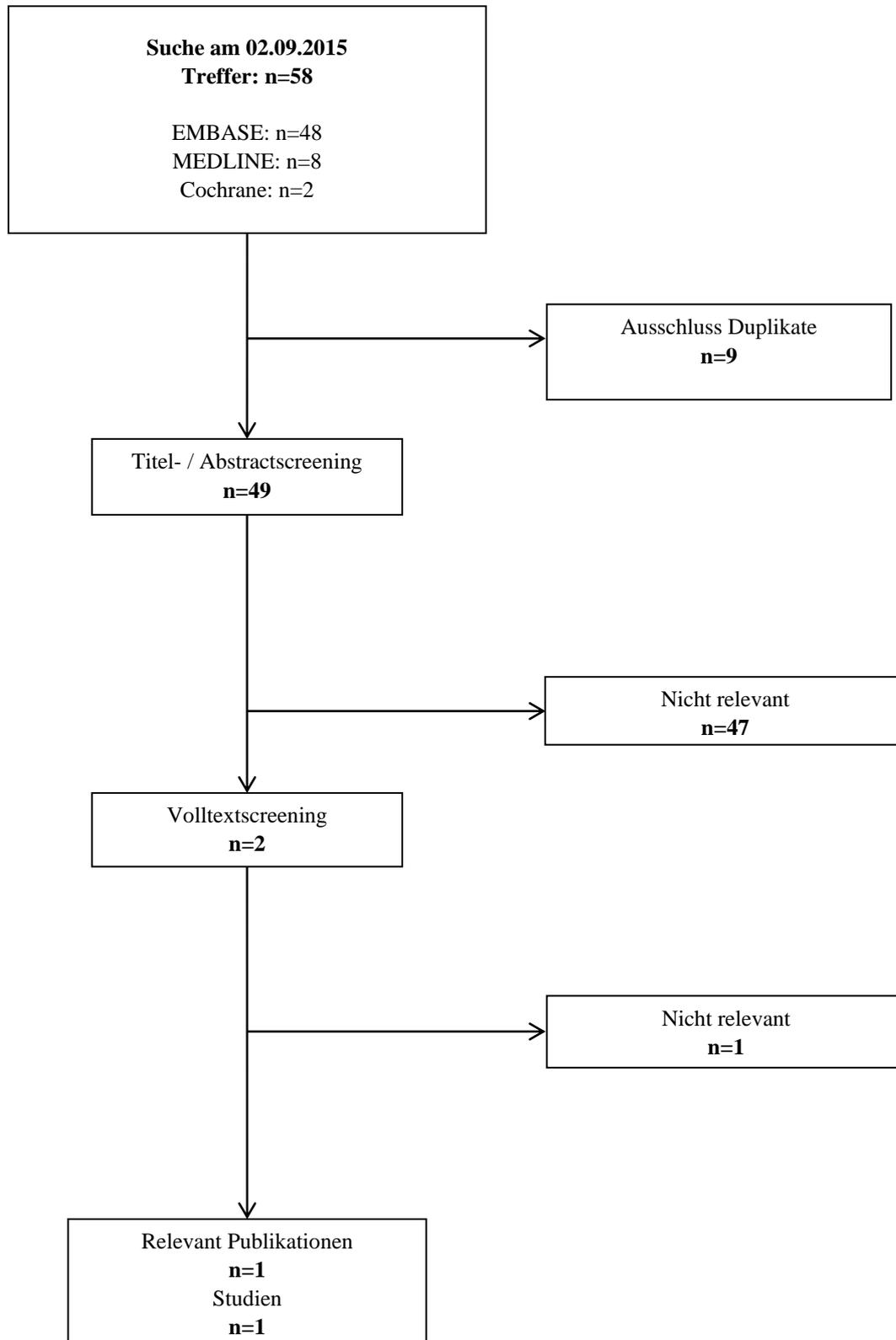


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
GO28141 (coBRIM)	ClinicalTrials.gov [72], WHO ICTRP [73], PharmNet.Bund [74], EU-CTR [75], Roche-Trials [76]	ja	ja	laufend
<sup>a</sup> Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EU-CTR: EU Clinical Trials Register, ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform, WHO: Weltgesundheitsorganisation				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in der Tabelle 4-10 haben den Stand vom 11. November 2015.

#### 4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich

zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
GO28141 (coBRIM)	ja	ja	nein	ja [77]	ja [72-76]	ja [71]
<sup>a</sup> Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. <sup>b</sup> Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. <sup>c</sup> Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

#### 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
GO28141 (coBRIM)	RCT, doppelblind, parallel	Nicht-vorbehandelte erwachsene BRAF-V600-Mutation-positive Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Melanom	Cobimetinib+ Vemurafenib (n=247) Placebo+ Vemurafenib (n=248)	Laufend, Patientenrekrutierung beendet. First patient enrolled in 01/2013 01/2013 - 05/2014 Final-konfirmatorische Analyse des PFS nach Auftreten von 207 (geplant ungefähr 206) Ereignissen. Erster Datenschnitt war 05/2014 für PFS erreicht. Zu diesem Zeitpunkt erfolgte eine Interimsanalyse für OS. 06/2014 - 08/2015 Final-konfirmatorische Analyse für OS nach Auftreten von 250 Ereignissen. Run-in: 4 Wochen Behandlung: In 4-wöchigen Zyklen (28 Tage Vemurafenib + 21 Tage Cobimetinib oder Placebo) bis zur Krankheitsprogression, der Rücknahme des Einverständnisses, inakzeptabler	International: Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Israel, Italien, Kanada, Niederlande, Neuseeland, Norwegen, Österreich, Russland, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, Ungarn, USA Screening 1. Patient: 1/2013 1. Datenschnitt: 5/2014 2. Datenschnitt (Sicherheit, FDA): 09/2014 3. Datenschnitt (Wirksamkeit, EMA): 01/2015 Finaler Datenschnitt (Gesamtüberleben): 08/2015	<b>Primärer Endpunkt:</b> Prüfarzt-beurteiltes Progressionsfreies Überleben <b>Sekundäre Endpunkte:</b> Gesamtüberleben IRF-beurteiltes Progressionsfreies Überleben Objektive Ansprechrare Dauer des Ansprechens Zeit bis zum Ansprechen <sup>a</sup> <b>Patientenberichtete Endpunkte:</b> EORTC QLQ-C30 EQ-5D <b>Sicherheitsendpunkte:</b> Unerwünschte Ereignisse

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/ einfach verblindet/ offen, parallel/cross- over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
				Unverträglichkeit oder bis zum Tod  Follow-up zum Überleben und unerwünschten Ereignissen; Nachbeobachtungsvisite 4 Wochen nach Beendigung der Studienbehandlung		
<p><sup>a</sup> Dies wurde als explorativer Endpunkt geplant.                      BRAF: Rat fibrosarcoma Isoform B, EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur, EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire-Core 30, EQ-5D: EuroQol-5 dimension, FDA: Food and Drug Administration, IRF: Independent Review Facility, RCT: Randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Cobimetinib+ Vemurafenib	Placebo+ Vemurafenib	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
GO28141 (coBRIM)	20 mg Cobimetinib QD + 960 mg Vemurafenib BID	Placebo für Cobimetinib QD + 960 mg Vemurafenib BID	Behandlung in 28-tägigen Zyklen: 21 Tage Cobimetinib oder Placebo gefolgt von 7 Tagen Behandlungspause + 28 Tage Vemurafenib
BID: Bis in die (zweimal täglich), QD: Quaque die (einmal täglich)			

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Demografie, Studie GO28141 [coBRIM], ITT-Population)

Gruppe	Cobimetinib+Vemurafenib N=247	Placebo+Vemurafenib N=248
<b>Geschlecht n (%)</b>		
Weiblich	101 (40,9)	108 (43,5)
Männlich	146 (59,1)	140 (56,5)
<b>Ethnie n (%)</b>		
Weiß	227 (91,9)	235 (94,8)
Hawaiianer oder andere Pazifikinsulaner	0 (0,0)	1 (0,4)
Asiatisch	1 (0,4)	0 (0,0)
Mehrere	1 (0,4)	1 (0,4)
Andere	2 (0,8)	2 (0,8)
Unbekannt	16 (6,5)	9 (3,6)
<b>Alter in Jahren</b>		
MW (STD)	54,9 (14,0)	55,3 (13,8)
<b>Alter in Jahren n (%)</b>		
<65 Jahre	183 (74,1)	179 (72,2)
65 - 74 Jahre	44 (17,8)	46 (18,5)
≥75 Jahre	20 (8,1)	23 (9,3)
<b>Gewicht in kg</b>		
N <sup>a</sup>	245	245
MW (STD)	81,40 (19,01)	78,93 (16,97)

Gruppe	Cobimetinib+Vemurafenib N=247	Placebo+Vemurafenib N=248
<b>Geografische Region n (%)</b>		
Europa	182 (73,7)	184 (74,2)
Nordamerika	25 (10,1)	26 (10,5)
Australien/Neuseeland/Andere	40 (16,2)	38 (15,3)
<sup>a</sup> aufgrund fehlender Werte, weichen die Patientenzahlen von der ITT-Population ab MW: Mittelwert, STD: Standardabweichung		

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Krankheitscharakteristika, Studie GO28141 [coBRIM], ITT-Population)

Gruppe	Cobimetinib+Vemurafenib N=247	Placebo+Vemurafenib N=248
<b>ECOG-PS n (%)</b>		
N <sup>a</sup>	243	244
0	184 (75,7)	164 (67,2)
1	58 (23,9)	80 (32,8)
2	1 (0,4)	0
<b>Grad der Metastasierung zur Zeit der Randomisierung n (%)</b>		
Nicht-resezierbar (IIIC)	21 (8,5)	13 (5,2)
M1a	40 (16,2)	40 (16,1)
M1b	40 (16,2)	42 (16,9)
M1c	146 (59,1)	153 (61,7)
<b>Screening LDH n (%)</b>		
N <sup>a</sup>	242	242
LDH normal	130 (53,7)	138 (57,0)
LDH erhöht	112 (46,3)	104 (43,0)
<b>Behandelte Hirnmetastasen vor Behandlungsbeginn n (%)</b>		
Ja	1 (0,4)	2 (0,8)
Nein	246 (99,6)	246 (99,2)
<b>Zeit seit der Erstdiagnose des Melanoms (Monate)</b>		
N <sup>a</sup>	240	245
MW (STD)	53,45 (68,50)	40,96 (48,25)
<b>Vorherige adjuvante Therapie n (%)</b>		
Nein	223 (90,3)	224 (90,3)
Ja	24 (9,7)	24 (9,7)

Gruppe	Cobimetinib+Vemurafenib N=247	Placebo+Vemurafenib N=248
<b>BRAF-Mutationsstatus nach Randomisierung (Next Generation Sequencing) (n %)</b>		
N <sup>a</sup>	194	206
BRAF-V600E	170 (68,8)	174 (70,2)
BRAF-V600K	24 (9,7)	32 (12,9)
<sup>a</sup> aufgrund fehlender Werte, weichen die Patientenzahlen von der ITT-Population ab BRAF: Rat fibrosarcoma Isoform B, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, LDH: Laktatdehydrogenase, MW: Mittelwert, STD: Standardabweichung		

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Behandlungsdauer [Tage], Studie GO28141 [coBRIM], Safety-Population)

Gruppe	Cobimetinib+Vemurafenib	Placebo+Vemurafenib
<b>Datenschnitt: 09. Mai 2014</b>		
Cobimetinib/Placebo		
N	254	239
MW (STD)	182,6 (96,9)	162,6 (90,0)
Median	179	155
Range	4-430	5-486
Vemurafenib		
N	254	239
MW (STD)	189,5 (95,3)	166,3 (87,3)
Median	183	155
Range	9-430	5-387
<b>Datenschnitt: 19. September 2014</b>		
Cobimetinib/Placebo		
N	247	246
MW (STD)	243,4 (140,2)	205,8 (130,1)
Median	267	172,5
Range	4-563	5-515
Vemurafenib		
N	247	246
MW (STD)	253,1 (138,3)	210,3 (127,6)
Median	279	175
Range	9-563	5-516
MW: Mittelwert, STD: Standardabweichung		

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dauer des Follow-up [Monate], Studie GO28141 [coBRIM])

Gruppe	Cobimetinib+Vemurafenib	Placebo+Vemurafenib
<b>Datenschnitt: 09. Mai 2014 (ITT-Population)</b>		
N	247	248
MW (STD)	7,7 (2,8)	7,4 (2,8)
Median	7,4	7,0
Range	1,4-14,7	0,5-16,5
<b>Datenschnitt: 19. September 2014 (Safety-Population)</b>		
N	247	246
MW (STD)	-	-
Median	11,2	10,3
Range	-	-
<b>Datenschnitt: 16. Januar 2015 (ITT-Population)</b>		
N	247	248
MW (STD)	-	-
Median	14,9	13,6
Range	1,4-22,5	0,5-24,8
Dauer des Follow-up ist definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Tod, letztem bekannten Zeitpunkt, an dem der Patient noch am Leben war oder Datenschnitt, je nachdem was zuerst eintrat.		
ITT: Intention-to-treat, MW: Mittelwert, STD: Standardabweichung		

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patientendisposition, Studie GO28141 [coBRIM], ITT-Population)

Gruppe	Cobimetinib+Vemurafenib N=247	Placebo+Vemurafenib N=248
<b>Datenschnitt: 09. Mai 2014</b>		
Keine Behandlung erhalten n (%)	1 (0,4)	1 (0,4)
Studie vorzeitig abgebrochen n (%)	48 (19,4)	67 (27,0)
Tod	34 (13,8)	51 (20,6)
Withdrawal	10 (4,0)	13 (5,2)
Entscheidung des Prüfarztes	3 (1,2)	0 (0,0)
Lost-to-follow-up	1 (0,4)	3 (1,2)

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Behandlungsabbruch [Primärgründe], Studie GO28141 [coBRIM], Safety-Population)

Gruppe	Cobimetinib+Vemurafenib N=254	Placebo+Vemurafenib N=239
<b>Datenschnitt: 09. Mai 2014</b>		
Cobimetinib+Vemurafenib bzw. Placebo+Vemurafenib vorzeitig abgebrochen		
Behandlung erhalten n (%)	254 (100,0)	239 (100,0)
Behandlung abgebrochen n (%)	102 (40,2)	138 (57,7)
Tod	2 (0,8)	0 (0,0)
Unerwünschtes Ereignis	27 (10,6)	17 (7,1)
Krankheitsprogression	62 (24,4)	112 (46,9)
Andere	11 (4,3)	9 (3,8)

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Protokoll-konformer Behandlungswechsel, Studie GO28141 [coBRIM], ITT-Population)

Gruppe	Cobimetinib+Vemurafenib N=247	Placebo+Vemurafenib N=248
<b>Datenschnitt: 28. August 2015</b>		
Mindestens eine Folgebehandlung <sup>a</sup> erhalten n (%)		
Chemotherapie	107 (43,3)	125 (50,4)
Zielgerichtete Therapie	30 (12,1)	37 (14,9)
BRAF-Inhibitor-Monotherapie	34 (13,8)	36 (14,5)
MEK-Inhibitor-Monotherapie	31 (12,6)	28 (11,3)
BRAF-/ MEK-Inhibitor-Kombinationstherapie <sup>b</sup>	13 (5,3)	5 (2,0)
4 (1,6)	8 (3,2)	
Immuntherapie	69 (27,9)	89 (35,9)
Ipilimumab Monotherapie	58 (23,5)	83 (33,5)
Anti-PD-1/Anti-PD-L1 Monotherapie	32 (13,0)	38 (15,3)
Ipilimumab-/ Anti-PD-1/Anti-PD-L1-Kombinationstherapie <sup>b</sup>	1 (0,4)	1 (0,4)
1 (0,4)	1 (0,4)	
Andere <sup>c</sup>	0 (0,0)	1 (0,4)

Gruppe	Cobimetinib+Vemurafenib N=247	Placebo+Vemurafenib N=248
Andere (einschließlich mehrerer Linien)	2 (0,8)	0 (0,0)
<sup>a</sup> multipler Einsatz eines Therapietyps wurde für diesen Therapietyp nur einmal gezählt; die Patienten konnten mehrere Therapielinien erhalten <sup>b</sup> die Kombination musste in der gleichen Linie verabreicht werden <sup>c</sup> GCSF und adoptive Immuntherapie <sup>d</sup> Kortikosteroide und ein unbekanntes investigatives Produkt BRAF: Rat fibrosarcoma Isoform B, MEK: Mitogen-aktivierte Kinase Kinase, PD-1: Programmed Death Rezeptor-1, PD-L1: Programmed Death-Ligand 1		

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

*Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

## Studiendesign

### **GO28141 (coBRIM)**

Bei der GO28141 (coBRIM) Studie handelt es sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung mit Cobi+Vem im Vergleich zu Plc+Vem. Die Patienten wurden in einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 auf die beiden Behandlungsarme randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert und es wurde eine permutierte Blockrandomisierung verwendet. Stratifizierungsfaktoren waren der Grad der Metastasierung (IIIC, M1a und M1b vs. M1c) und die geografische Region (Nordamerika, Europa, Australien/ Neuseeland/ Andere). Die Behandlung erfolgte in beiden Armen in 28-tägigen Zyklen, in welchen die Patienten jeweils für 21 Tage mit 960 mg Vemurafenib BID (oral) plus 60 mg Cobimetinib QD (oral) oder entsprechendem Placebo (oral) und weitere 7 Tage mit 960 mg Vemurafenib BID (oral) behandelt wurden. Die erste Dosis Vemurafenib sollte am Morgen eingenommen werden und die zweite am Abend. Cobimetinib bzw. Placebo sollte, vorzugsweise zusammen mit der ersten Dosis Vemurafenib am Morgen, um ungefähr die gleiche Uhrzeit jeden Tag eingenommen werden. Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression, der Rücknahme des Einverständnisses, inakzeptabler Unverträglichkeit oder dem Tod.

Die Studie wurde weltweit in 19 Ländern und 133 Studienzentren durchgeführt. In den 19 deutschen Studienzentren wurden insgesamt 47 Patienten rekrutiert.

Aus Studie GO28141 (coBRIM) liegen Daten zu verschiedenen Datenschnitten vor. Ein erster event-getriebener Datenschnitt (09. Mai 2014) war geplant, sobald ungefähr 206 PFS-Ereignisse aufgetreten sind (tatsächlich sind 207 PFS-Ereignisse aufgetreten). Dies entspricht dem finalen Datenschnitt für den Endpunkt PFS und es werden Daten zu allen Endpunkten dargestellt. Weitere Datenschnitte wurden auf Anfrage der Zulassungsbehörden

am 19. September 2014 (FDA: Sicherheit) und am 16. Januar 2015 (EMA: OS, PFS, ORR) durchgeführt und hier dargestellt.

Zum Zeitpunkt der primären Analyse des PFS (09. Mai 2014) wurde die präspezifizierte Interimanalyse zum OS durchgeführt. Diese Analyse überschreitet nicht die präspezifizierte Grenze, wie im Protokoll und Statistischen Analyseplan (SAP) definiert. Zu diesem Zeitpunkt war die Studie noch laufend und verblindet, um die Integrität der präspezifizierten finalen OS-Analyse beizubehalten. Basierend auf einer Anforderung der EMA wurde eine nicht präspezifizierte ad-hoc-Analyse unter Verwendung des Datenschnitts am 16. Januar 2015 durchgeführt. In dieser Analyse wurde kein Hypothesentest durchgeführt, somit hatte diese Analyse keinen Einfluss auf den Typ-1 Fehler. Die Ergebnisse wurden nur deskriptiv dargestellt.

Der finale Datenschnitt für das OS war ursprünglich geplant, sobald 385 Patienten verstorben sind. Bei Eintreten von 385 Ereignissen wurde mit einer Power von ca. 80% gerechnet, um eine Verbesserung der medianen Überlebenszeit von 15 Monaten im Plc+Vem-Arm auf 20 Monate im Cobi+Vem-Arm zu erkennen. Der Zeitpunkt der finalen Analyse wurde auf 46 Monate nach der ersten Untersuchung des ersten Patienten geschätzt. Die schnelle Entwicklung anderer potenziell effektiver Behandlungen für Patienten mit metastasiertem Melanom bietet mehr Therapieoptionen für Patienten nach einer Krankheitsprogression. Dies stellt einen potenziellen Confounder für den Nutzen der Behandlung mit Cobi+Vem auf die geplante finale OS-Analyse dar. Um diesen potenziellen Einfluss so gering wie möglich zu halten und eine statistisch robuste Auswertung zum OS-Nutzen von Cobi+Vem durchführen zu können, wurde die geplante Protokoll-definierte OS-Analyse überarbeitet (Amendment SAP: 23. Februar 2015). In diesem Amendment wurde geplant, die finale OS-Analyse nach Eintreten von 250 Ereignissen durchzuführen (Datenschnitt am 28. August 2015).

Primärer Endpunkt war das Prüfarzt-beurteilte PFS, während das OS, das IRF-beurteilte PFS, die ORR und die DOR sekundäre Endpunkte waren. Die primäre Analyse-Population für Wirksamkeitsendpunkte war die Intention-to-treat (ITT)-Population, definiert als alle randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob sie eine Behandlung erhalten haben. Die Analyse wurde entsprechend der bei Randomisierung zugeteilten Behandlung durchgeführt (Cobi+Vem: N=247, Plc+Vem: N=248). Die Safety-Population umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben. Die Analyse wurde entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung durchgeführt. Im Datenschnitt zum 09. Mai 2014 waren 254 Patienten im Cobi+Vem-Arm und 239 Patienten im Plc+Vem-Arm in der Safety-Population enthalten. Zwei Patienten (einer pro Behandlungsgruppe) erhielten keine Behandlung und wurden somit nicht in der Safety-Population berücksichtigt. Acht Patienten, die in den Plc+Vem-Arm randomisiert wurden, wurden in der Analyse zum Datenschnitt am 09. Mai 2014 im Cobi+Vem-Arm berücksichtigt, da für diese Patienten angegeben wurde, dass sie eine temporäre Cobimetinib-Behandlung erhalten haben. Erst später stellte sich heraus, dass sieben dieser acht Patienten zu keiner Zeit Cobimetinib eingenommen haben und entsprechend wurden sie in der Safety-Analyse zum zulassungsgeforderten Datenschnitt (19. September 2014) gemäß ihrer tatsächlichen

Behandlung eingeordnet. Die Safety-Population zum zulassungsgeforderten Datenschnitt besteht somit aus 247 Cobi+Vem-Patienten und 246 Plc+Vem-Patienten. Die Population für patientenberichtete Outcomes (EORTC QLQ-C30 und EQ-5D) besteht aus allen Patienten, die zu Baseline und mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline Werte hinsichtlich der PRO-Messung aufwiesen (Cobi+Vem: N=211, Plc+Vem: N=209).

In der Studie wurde ein hierarchischer Ansatz zur Kontrolle des Typ-1 Fehlers verwendet. Wenn der Endpunkt PFS das Signifikanzkriterium ( $\alpha=0,05$ , zweiseitig) erfüllte, wurden die sekundären Endpunkte BORR (Prüfarzt-Einschätzung) und OS in festgelegter Reihenfolge zum Niveau  $\alpha=0,05$  (zweiseitig) getestet. Es wurden keine weiteren Adjustierungen durchgeführt. Zu beachten ist hierbei, dass das Niveau  $\alpha=0,05$  für OS gesamt (overall) gilt, es aber zwei offizielle OS-Analysen gab: eine Interimanalyse zum Zeitpunkt der primären PFS-Analyse und eine finale Analyse (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1). Der Gesamtfehler 1. Art wurde durch die Lan-DeMets Implementierung der O'Brien und Fleming Funktion kontrolliert, mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05.

### ***Studienpopulation***

Das Geschlechterverhältnis war zwischen den beiden Behandlungsarmen ausgeglichen, mit 59,1% lag der Anteil der Männer im Cobi+Vem-Arm nur leicht über dem im Plc+Vem-Arm (56,5%). Bezüglich des durchschnittlichen Alters, der Verteilung über die Altersgruppen sowie dem durchschnittlichen Körpergewicht ergaben sich zwischen den Behandlungsgruppen keine maßgeblichen Abweichungen. Das durchschnittliche Alter betrug in beiden Armen etwa 55 Jahre und das durchschnittliche Gewicht der Patienten rund 80 kg. In beiden Behandlungsarmen sind jeweils mehr als 90% aller Patienten weiß. Auch hinsichtlich der geografischen Regionen unterscheiden sich die beiden Behandlungsgruppen nicht wesentlich. Fast drei Viertel aller Patienten sind europäischer Herkunft, während rund 10% aus Nordamerika und 15% aus Australien, Neuseeland oder anderen Regionen kamen.

Moderate Abweichungen zwischen den Behandlungsgruppen ergaben sich in der Studie GO28141 (coBRIM) hinsichtlich des ECOG-PS (Tabelle 4-15). Ein ECOG-PS von 0 lag etwas häufiger in der Cobi+Vem-Gruppe vor (75,7% vs. 67,2%), während mehr Patienten in der Plc+Vem-Gruppe einen ECOG-PS von 1 aufwiesen (32,5% vs. 23,9%). Dies ist jedoch vor dem Hintergrund, dass sowohl ECOG-PS 0 als auch 1 einem guten Allgemeinzustand entsprechen, zu vernachlässigen. Hinsichtlich des Grades der Metastasierung zur Zeit der Randomisierung und des LDH-Screenings waren die Behandlungsarme relativ ausgeglichen. Jeweils etwa 60% der Patienten wurden als Grad M1c klassifiziert und etwas weniger als die Hälfte der Patienten wiesen einen erhöhten LDH-Wert auf (Cobi+Vem: 46,3%; Plc+Vem: 43,0%). Des Weiteren lagen keine maßgeblichen Unterschiede bezüglich der Zeit seit der Erstdiagnose vor. Im Cobi+Vem-Arm betrug diese für 17,5% der Patienten und im Plc+Vem-Arm für 20,8% der Patienten weniger als sechs Monate. Hinsichtlich der Behandlung von Hirnmetastasen vor Behandlungsbeginn sowie vorheriger adjuvanter Therapie lagen keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. Jeweils 9,7% der Patienten hatten eine adjuvante Therapie und weniger als 1% eine Behandlung von Hirnmetastasen erhalten.

Nach Randomisierung wurde bei 78,5% bzw. 83,1% aller Patienten eine zusätzliche Analyse des BRAF-Mutationsstatus (mittels Next Generation Sequencing) durchgeführt. Bei 68,8% der Cobi+Vem-Patienten und 70,2% der Plc+Vem-Patienten lag ein BRAF-Mutationsstatus V600E vor. Das entspricht 87,6% bzw. 84,5% der Patienten, für die der BRAF-Mutationsstatus bestimmt wurde.

Zum **1. Datenschnitt zum 09. Mai 2014** ergaben sich in der Studie GO28141 (coBRIM) mediane Behandlungsdauern von 179 Tagen Cobimetinib (im Mittel 182,57) bzw. 183 Tage Vemurafenib (im Mittel: 189,52) im Cobi+Vem-Arm und 155 Tage Placebo (im Mittel 162,62) bzw. 155 Tage Vemurafenib (im Mittel 166,28) im Plc+Vem-Arm. Hier muss berücksichtigt werden, dass diese Behandlungsdauern einer Unterschätzung entsprechen, da Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch in Behandlung waren, zensiert wurden. Zwischen den Behandlungsarmen gab es keine maßgeblichen Unterschiede bezüglich der mittleren bzw. der medianen Dauer des Follow-up (7,66 bzw. 7,43 Monate im Cobi+Vem-Arm vs. 7,36 bzw. 7,02 Monate im Plc+Vem-Arm) (Tabelle 4-16). Der Anteil der Patienten mit vorzeitigem Studienabbruch lag im Plc+Vem-Arm mit 27,0% etwas höher als im Cobi+Vem-Arm (19,4%) (Tabelle 4-18). In beiden Gruppen waren vorzeitige Studienabbrüche hauptsächlich auf Todesfälle zurückzuführen. Der Anteil der verstorbenen Patienten war dabei in der Plc+Vem-Gruppe mit 20,6% höher als im Cobi+Vem-Arm mit 13,8%. Die gesamte Behandlung hatten zum Zeitpunkt des 1. Datenschnitts 40,2% der Patienten im Cobi+Vem-Arm sowie 57,7% der Patienten im Plc+Vem-Arm vorzeitig abgebrochen. Die häufigsten Primärgründe für einen Abbruch der gesamten Behandlung waren eine Krankheitsprogression (24,4% im Cobi+Vem-Arm und 46,9% im Plc+Vem-Arm) und unerwünschte Ereignisse (10,6% im Cobi+Vem-Arm und 7,1% im Plc+Vem-Arm).

Zum **Datenschnitt am 19. September 2014** ergaben sich in der Studie GO28141 (coBRIM) mediane Behandlungsdauern von 267 Tagen Cobimetinib (im Mittel 243,4) bzw. 279 Tage Vemurafenib (im Mittel: 253,1) im Cobi+Vem-Arm und 172,5 Tage Placebo (im Mittel 205,8) bzw. 175 Tage Vemurafenib (im Mittel 210,3) im Plc+Vem-Arm. Hier muss ebenfalls berücksichtigt werden, dass diese Behandlungsdauern einer Unterschätzung entsprechen, da Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch in Behandlung waren, zensiert wurden. Zwischen den Behandlungsarmen gab es außerdem keine maßgeblichen Unterschiede bezüglich der medianen Dauer des Follow-up (11,2 Monate im Cobi+Vem-Arm vs. 10,3 Monate im Plc+Vem-Arm) (Tabelle 4-16).

Den Patienten aus dem Plc+Vem-Arm war es laut Studienprotokoll nicht erlaubt, auf den Cobi+Vem-Arm zu wechseln. Jedoch hatten alle Patienten die Möglichkeit, nach einer Krankheitsprogression eine andere Therapie zu beginnen.

Zum finalen Datenschnitt am 28. August 2015 waren 107 (43,3%) Cobi+Vem-Patienten und 125 (50,4%) Plc+Vem-Patienten auf eine Follow-up-Therapie gewechselt. Da bei den Patienten der Plc+Vem-Gruppe der Progress im Median früher eintritt, sind zu jedem Zeitpunkt auch prozentual mehr Patienten dieser Gruppe mit bereits eingetretenem Progress vorhanden. Dadurch erklären sich die in der Regel etwas höheren Zahlen der Patienten mit Follow-up-Therapie in der Plc+Vem-Gruppe. Idealerweise müsste der Anteil der Patienten

mit einer Follow-up-Therapie auf Basis der Patienten mit bereits eingetretenem Progress berechnet werden. Allerdings wurde zum finalen Datenschnitt ausschließlich die OS-Analyse durchgeführt, deshalb ist nicht bekannt, wie viele Patienten in beiden Gruppen am 28. August 2015 schon einen Progress hatten.

Unter Berücksichtigung dieser Tatsache kann die Verteilung der Follow-up-Therapien als vergleichbar in beiden Studienarmen betrachtet werden.

Es gab nur eine sehr geringe Anzahl von Patienten mit einer MEK- und BRAF-Inhibitor-Kombinationstherapie, der potentielle Einfluss dieser hochwirksamen Therapien auf die weitere Entwicklung des OS ist daher als sehr gering einzustufen.

Tabelle 4-21 gibt einen Überblick über die im Dossier untersuchten Endpunkte und Datenschnitte der Studie GO28141 (coBRIM). Die jeweilige relevante Hauptanalyse wird zur Beschreibung des Zusatznutzens verwendet. Als relevante Hauptanalyse wird für alle Endpunkte mit Ausnahme von OS und den Sicherheitsendpunkten der erste Datenschnitt vom 09. Mai 2014 genommen, da zu diesem Zeitpunkt die final konfirmatorische Analyse durchgeführt wurde. Für OS wird die finale Analyse vom Datenschnitt am 28. August 2015 verwendet. Für die Sicherheitsendpunkte wird die jüngste vorliegende Analyse vom 19. September 2014 verwendet. Die Ergebnisse zur Sicherheit aus dem ersten Datenschnitt vom 09. Mai 2014 sind im CSR in Modul 5 hinterlegt. Die Ergebnisse eines noch folgenden Datenschnittes der Sicherheitsendpunkte waren zur Dossierabgabe noch nicht verfügbar. Diese werden, wenn rechtzeitig verfügbar, in der Stellungnahme zur Nutzenbewertung nachgereicht.

Tabelle 4-21: Überblick über die im Dossier untersuchten Endpunkte und Datenschnitte der Studie GO28141 (coBRIM).

Variable	Datenschnitt			
	09. Mai 2014	19. September 2014	16. Januar 2015	28. August 2015
<b>Wirksamkeit</b>				
OS	ja	nicht erhoben	ja	<b>ja</b>
PFS (Prüfarzt)	<b>ja</b>	nicht erhoben	ja	nicht erhoben
PFS (IRF)	<b>ja</b>	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
BORR (Prüfarzt)	<b>ja</b>	nicht erhoben	ja	nicht erhoben
DOR (Prüfarzt)	<b>ja</b>	nicht erhoben	ja	nicht erhoben
TTR (Prüfarzt)	<b>ja</b>	nicht erhoben	ja	nicht erhoben
Patienten-berichtete Endpunkte: EORTC QLQ-C30, EQ-5D	<b>ja</b>	nicht erhoben	nicht erhoben	nicht erhoben
<b>Sicherheit</b>				
39 Variablen: Siehe Tabelle 4-56	ja, siehe CSR in Modul 5	<b>ja</b>	nicht erhoben	nicht erhoben
Die relevanten Hauptanalysen für die jeweiligen Endpunkte sind fett markiert. BORR: Beste Gesamtansprechrate, CSR: Klinischer Studienbericht, DOR: Dauer des Ansprechens, EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire-Core 30, EQ-5D: EuroQol-5 dimension, IRF: Independent Review Facility, OS: Gesamtüberleben, PFS: Progressionsfreies Überleben, TTR: Zeit bis zum Ansprechen				

### Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Durchführung der Studie GO28141 (coBRIM) erfolgte weltweit, wobei der überwiegende Teil der Patienten (73,9%) in Europa rekrutiert wurde und ein Großteil davon in Deutschland (9,5% der Patienten an 19 deutschen Zentren). Dementsprechend waren mehr als 90% Kaukasier. Ebenso entspricht die weite Altersverteilung der Studienteilnehmer (<65 Jahre: 73,1%, 65-74 Jahre: 18,2%, >75 Jahre 8,7%) bei Studieneinschluss der deutschen Therapierealität, dabei erkrankten Frauen im Median mit 58 Jahren und Männer mit 66 Jahren erstmals an einem Melanom [61]. Die Geschlechterverteilung in der Studie GO28141 (coBRIM) mit 57,8% männlichen und 42,2% weiblichen Patienten spiegelt ebenfalls die Situation von deutschen Patienten im Stadium III und IV wider. In Deutschland erkrankten zwar etwa gleich viele Frauen und Männer an einem Melanom, doch befinden sich mehr Männer als Frauen in einem fortgeschrittenen Tumorstadium: Im Stadium III sind 11% der Männer und 9% der Frauen und im Stadium IV sind 8% der Männer und 7% der Frauen [61].

In die Studie wurden Patienten mit nicht resezierbarem Tumorstadium IIIC und im Stadium IV eingeschlossen. Die eingeschlossene Population entspricht damit dem deutschen

Versorgungskontext, da die meisten Patienten in diesen Stadien eine systemische Therapie erhalten [20, 78].

Die LDH zeigte sich in der Studie zu Therapiebeginn bei 55,4% der Patienten im Normbereich und bei 44,6% der Patienten erhöht – dies entspricht der Verteilung in einem untersuchten deutschen Patientenkollektiv (60% normal, 40% erhöht vor Beginn der ersten Therapie [15]).

Knapp 10% der eingeschlossenen Patienten mit fortgeschrittenem malignem Melanom erhielten zuvor eine adjuvante Therapie. Dies entspricht der deutschen Versorgungsrealität, da Patienten ab dem Stadium IIB/C und im Stadium IIIA-C eine adjuvante Interferontherapie und im Stadium III eine adjuvante Radiotherapie nach Lymphadenektomie angeboten wird [20].

Sämtliche eingeschlossene Patienten wiesen eine BRAF-Mutation im cobas<sup>®</sup>-Test als notwendige Voraussetzung zum Studieneinschluss auf. In Deutschland erfolgt die Testung auf den BRAF-Mutationsstatus ab dem Tumorstadium IIIB, und nur Patienten mit nachgewiesener BRAF-Mutation werden mit einem BRAF-Inhibitor therapiert [20]. Bei 43,9% der Melanome werden Mutationen in BRAF detektiert [70]. Ca. 83% der BRAF-Mutationen führen zu einem Aminosäureaustausch von Valin (V) durch Glutamat (E) (BRAF-V600E). Seltener sind andere BRAF-Inhibitor-sensitive Mutationen wie BRAF-V600K mit ca. 14% [70]. Die Studienpopulation in der Studie GO28141 (coBRIM) zeigt eine Verteilung der BRAF-Mutationen von 86,0% BRAF-V600E und 14,0% BRAF-V600K bei den Patienten, für die die Art der BRAF-Mutation festgestellt worden ist. Betrachtet man die BRAF-V600K Mutation bezogen auf die BRAF-positiven Patienten, so zeigt sich eine positive Mutationsrate von 12,3% [70]. Die Verteilung in der Studie GO28141 (coBRIM) deckt sich somit mit den o. g. Angaben und ist daher gut mit der deutschen Verteilungsrealität vereinbar. Sowohl das Dosierungsschema für Vemufarenib als auch das Dosierungsschema für Cobimetinib in der Studie GO28141 (coBRIM) entsprachen dem in der Zulassung beantragten [2].

Die Studienpopulation der Studie GO28141 (coBRIM) ist sowohl hinsichtlich der allgemeinen Patientencharakteristika als auch hinsichtlich der krankheitsspezifischen Kriterien auf die Therapierealität in Deutschland übertragbar.

#### **4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene**

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-22: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
GO28141 (coBRIM)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

In Studie GO28141 (coBRIM) wurde die Randomisierung mittels eines interactive voice response system (IVRS) durchgeführt, weswegen von der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden kann. Es wurde eine stratifizierte permutierte Blockrandomisierung durchgeführt. Stratifizierungsfaktoren waren der Grad der Metastasierung (IIC, M1a und M1b vs. M1c) und die geografische Region (Nordamerika, Europa, Australien/ Neuseeland/ Andere). Prüfarzte, Patienten und das Sponsor-Personal waren gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet.

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor. Auch sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, wurden nicht identifiziert.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie als niedrig bewertet.

#### **4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien**

*Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamtüberleben (OS)	Progressionsfreies Überleben (PFS) (IRF-beurteiltes PFS, Prüfarzt-beurteiltes PFS)	Tumoransprechen (Beste Gesamtansprechrate [BORR], Ansprechdauer [DOR], Zeit bis zum Ansprechen [TTR])
GO28141 (coBRIM)	ja	ja	ja
IRF: Independent Review Facility			

Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Fortsetzung

Studie	Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der VAS des EQ-5D	Unerwünschte Ereignisse
GO28141 (coBRIM)	ja	ja	ja	ja
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire-Core 30, EQ-5D: EuroQol-5 dimension, VAS: Visuelle Analogskala				

Unter dem Tumoransprechen, der Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 und unerwünschten Ereignissen werden mehrere Endpunkte unter einem Überbegriff gesammelt betrachtet, da sie zusammenhängen und/oder auf der gleichen Analysepopulation basieren bzw. mittels standardisierter Methoden erhoben wurden. Das Verzerrungspotenzial kann für diese Endpunkte ebenfalls gemeinsam bewertet werden.

#### 4.3.1.3.1 Endpunkte - RCT

##### 4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben (OS) – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind

- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-25: Operationalisierung von Gesamtüberleben (OS)

Studie	Operationalisierung
GO28141 (coBRIM)	<p>Das OS war ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt in der Studie. Er wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache.</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit von Patienten, die zum Zeitpunkt des jeweiligen Datenschnitts noch am Leben waren, wurde zensiert zum letzten bekannten Zeitpunkt vor der Analyse, an welchem der Patient nachweislich am Leben war.</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit von Patienten, zu denen nach Baseline keine Überlebensdaten vorlagen, wurde auf den Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p>Die Dauer des OS war der Zeitpunkt des Todes oder des Zensierungszeitpunktes minus dem Randomisierungszeitpunkt plus einen Tag, umgerechnet in Monate.</p>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben (OS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GO28141 (coBRIM)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Es waren ursprünglich zwei Interimanalysen für das OS geplant. Die erste zum Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse, die zweite sobald 256 Ereignisse eingetreten sind. Die finale OS-Analyse war geplant sobald 385 Ereignisse eingetreten sind. Im Amendment des SAP vom 23. Februar 2015 wurde geplant, die finale OS-Analyse nach 250 Ereignissen durchzuführen und auf eine zweite Interimanalyse zu verzichten.

Die Analyse des Gesamtüberlebens war ein Vergleich von zwei Behandlungsgruppen mittels eines stratifizierten Log-Rank Tests (zweiseitig). Das HR der Mortalität und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell berechnet. Das mediane Gesamtüberleben wurde mit der Kaplan-Meier Methode geschätzt. Zur Adjustierung für Bindungen wurde die Efron-Methode verwendet. Stratifizierungsfaktoren waren die geografische Region und der Grad der Metastasierung. Der Gesamtfehler 1. Art wurde durch die Lan-DeMets Implementierung der O'Brien und Fleming Funktion kontrolliert, mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05. Für die Interimanalyse wurde ein präspezifiziertes  $p=0,000242$  berechnet, für die finale OS-Analyse wurde ein präspezifiziertes  $p=0,0499$  berechnet.

Den Patienten im Plc+Vem-Arm war es nicht erlaubt, auf den Cobi+Vem-Arm zu wechseln, allerdings durften alle Patienten nach einer Progression auf eine andere Krebstherapie wechseln.

Für diesen Endpunkt werden Daten zu folgenden Datenschnitten dargestellt:

- 09. Mai 2014

- 16. Januar 2015
- 28. August 2015

Die nicht präspezifizierte ad-hoc-Analyse unter Verwendung des Datenschnitts am 16. Januar 2015 wurde aufgrund einer expliziten Anforderung der EMA durchgeführt. In dieser Analyse wurde kein Hypothesentest durchgeführt. Deshalb wurde diese Analyse nicht bei der Adjustierung des Typ-1 Fehlers berücksichtigt. Das Ergebnis dieses Datenschnitts ist rein deskriptiv zu betrachten. Aus diesem Grund wird zu diesem Datenschnitt auch kein p-Wert dargestellt.

Die Endpunkterheber waren verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte können für den Endpunkt nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Die relevante Analyse ist der finale Datenschnitt zum 28. August 2015. Diese Analyse stellt gemäß Studiendesign (Abschnitt 4.3.1.2.1) den dritten Endpunkt innerhalb der präspezifizierten Testhierarchie dar.

**Datenschnitt 09. Mai 2014**

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt 09. Mai 2014, ITT-Population)

<b>Datenschnitt 09. Mai 2014</b>	<b>Cobimetinib+ Vemurafenib N=247</b>	<b>Placebo+ Vemurafenib N=248</b>
Anzahl Ereignisse n (%)	34 (13,8)	51 (20,6)
<i>Stratifizierte Analyse<sup>a</sup></i>		
HR		0,64
[95%-KI]		[0,42; 0,996]
p-Wert (Log-Rank Test)		0,0463
<i>Unstratifizierte Analyse</i>		
HR		0,62
[95%-KI]		[0,40; 0,96]
p-Wert (Log-Rank Test)		0,0313
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Überlebens (Monate) <sup>b</sup> [95%-KI] <sup>c</sup>	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
<sup>a</sup> nach Grad der Metastasierung und geografischer Region <sup>b</sup> schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4375 Tage (365,25/12). <sup>c</sup> nach Brookmeyer and Crowley HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, NE: Nicht erreicht		

Die Analyse des OS zum ersten Interim-Datenschnitt am 09. Mai 2014 zeigt sowohl in der stratifizierten (HR [95%-KI]: 0,64 [0,42; 0,996], p=0,0463) als auch in der unstratifizierten Analyse (HR [95%-KI]: 0,62 [0,40; 0,96], p=0,0313) eine zum Niveau  $\alpha=0,05$  statistisch signifikante Verbesserung der Dauer des OS für den Cobi+Vem-Arm. Dies entspricht einer Reduktion des Risikos zu versterben um ca. 36% bzw. 38%.

Das mediane OS wurde in beiden Gruppen noch nicht erreicht. Abbildung 3 zeigt den Kaplan-Meier-Plot für das OS zum Datenschnitt am 09. Mai 2014. Eine Abspaltung der beiden Kurven ist dabei auch schon nach einer kurzen Behandlungszeit deutlich zu erkennen. Der OS-Vorteil zeigt sich konsistent über die Zeit hinweg.

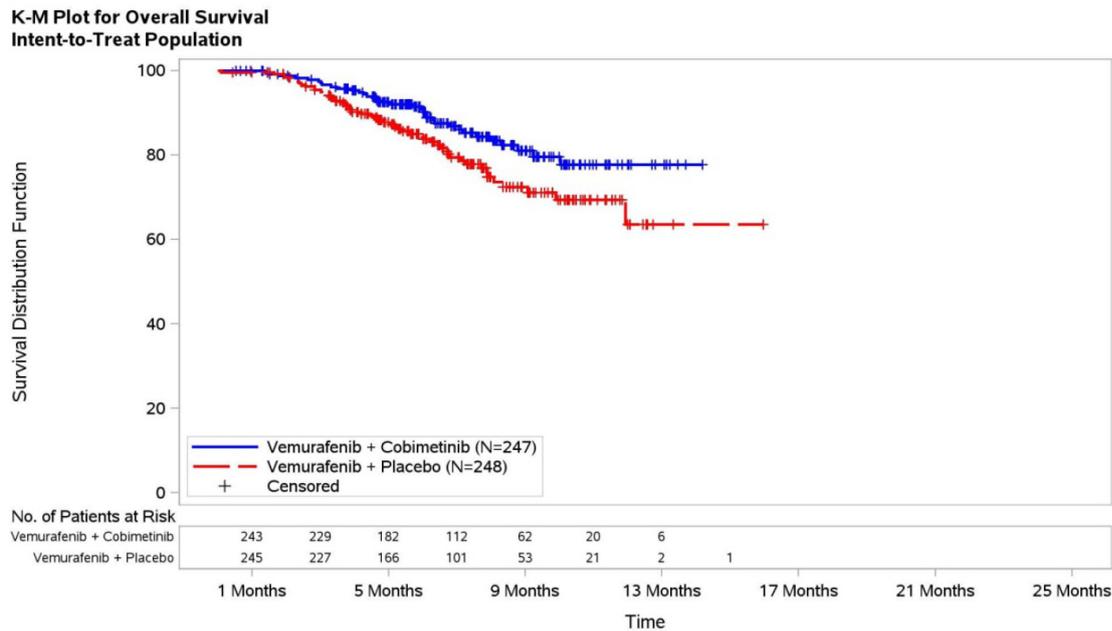


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben (OS) aus RCT;  
Cobimetinib+Vemurafenib vs. Placebo+Vemurafenib (Datenschnitt 09. Mai 2014)

Die Sensitivitätsanalysen, in welcher Patienten, die nach Progress eine andere Krebstherapie begannen und in Folge zum Zeitpunkt des Behandlungswechsels zensiert werden, wurde nicht im Interimbericht eingeschlossen, da bis zum Datenschnitt am 09. Mai 2014 zu wenige Ereignisse aufgetreten sind.

**Datenschnitt 16. Januar 2015**

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt 16. Januar 2015, ITT-Population)

<b>Datenschnitt 16. Januar 2015</b>	<b>Cobimetinib+ Vemurafenib N=247</b>	<b>Placebo+ Vemurafenib N=248</b>
Anzahl Ereignisse n (%)	79 (32,0)	109 (44,0)
<i>Stratifizierte Analyse<sup>a</sup></i>		
HR		0,65
[95%-KI]		[0,49; 0,87]
<i>Unstratifizierte Analyse</i>		
HR		0,64
[95%-KI]		[0,48; 0,86]
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Überlebens (Monate) <sup>b</sup>	NE	17,0
[95%-KI] <sup>c</sup>	[20,7; NE]	[15,0; NE]
<sup>a</sup> nach Grad der Metastasierung und geografischer Region <sup>b</sup> schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4375 Tage (365,25/12). <sup>c</sup> nach Brookmeyer and Crowley HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, NE: Nicht erreicht		

Die Analyse des OS zum Datenschnitt am 16. Januar 2015 zeigt sowohl in der stratifizierten (HR [95%-KI]: 0,65 [0,49; 0,87]) als auch in der unstratifizierten Analyse (HR [95%-KI]: 0,64 [0,48; 0,86]) eine Verbesserung der Dauer des OS für den Cobi+Vem-Arm. Dies entspricht einer Reduktion des Risikos zu versterben um ca. 35% bzw. 36%.

Das mediane OS wurde in der Cobi+Vem-Gruppe noch nicht erreicht, in der Plc+Vem-Gruppe liegt es bei 17,0 Monaten [15,0; NE]. Abbildung 4 zeigt den Kaplan-Meier-Plot für das OS zum Datenschnitt am 16. Januar 2015. Eine Abspaltung der beiden Kurven ist dabei schon nach einer kurzen Behandlungszeit deutlich zu erkennen. Der OS-Vorteil zeigt sich konsistent über die Zeit hinweg.

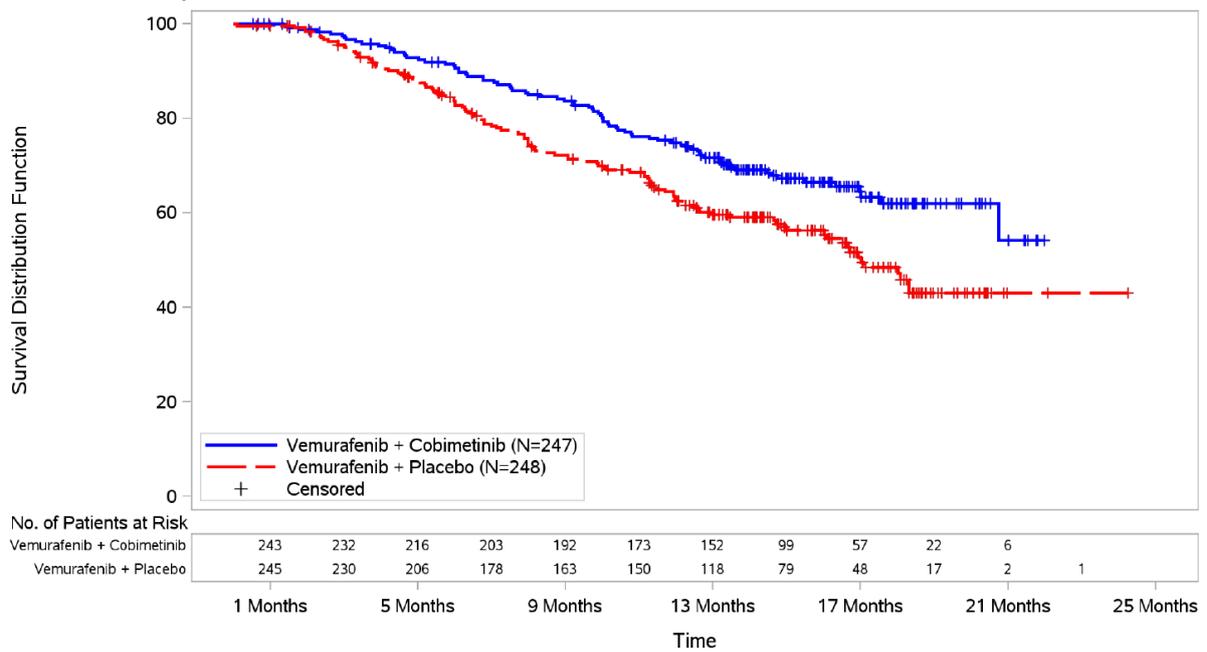


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben (OS) aus RCT; Cobimetinib+Vemurafenib vs. Placebo+Vemurafenib (Datenschnitt 16. Januar 2015)

**Datenschnitt 28. August 2015**

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt 28. August 2015, ITT-Population)

<b>Datenschnitt 28. August 2015</b>	<b>Cobimetinib+ Vemurafenib N=247</b>	<b>Placebo+ Vemurafenib N=248</b>
Anzahl Ereignisse n (%)	114 (46,2)	141 (56,9)
<i>Stratifizierte Analyse<sup>a</sup></i>		
HR		0,70
[95%-KI]		[0,55; 0,90]
p-Wert (Log-Rank Test)		0,005
<i>Unstratifizierte Analyse</i>		
HR		0,70
[95%-KI]		[0,54; 0,89]
p-Wert (Log-Rank Test)		0,004
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Überlebens (Monate) <sup>b</sup>	22,3	17,4
[95%-KI] <sup>c</sup>	[20,3; NE]	[15,0; 19,8]
<sup>a</sup> nach Grad der Metastasierung und geografischer Region <sup>b</sup> schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4375 Tage (365,25/12). <sup>c</sup> nach Brookmeyer and Crowley HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, NE: Nicht erreicht		

Die Analyse des OS zum Datenschnitt am 28. August 2015 zeigt sowohl in der stratifizierten (HR [95%-KI]: 0,70 [0,55; 0,90], p=0,005) als auch in der unstratifizierten Analyse (HR [95%-KI]: 0,70 [0,54; 0,89], p=0,004) eine zum Niveau  $\alpha=0,05$  statistisch signifikante Verbesserung der Dauer des OS für den Cobi+Vem-Arm. Dies entspricht einer Reduktion des Risikos zu versterben in beiden Analysen um ca. 30%.

Das mediane OS lag unter Therapie mit Cobi+Vem bei 22,3 Monaten [20,3; NE] und unter Therapie mit Plc+Vem bei 17,4 Monaten [15,0; 19,8]. Abbildung 5 zeigt den Kaplan-Meier-Plot für das OS zum Datenschnitt am 28. August 2015. Eine Abspaltung der beiden Kurven ist dabei deutlich zu erkennen. Der OS-Vorteil zeigt sich konsistent über die Zeit hinweg.

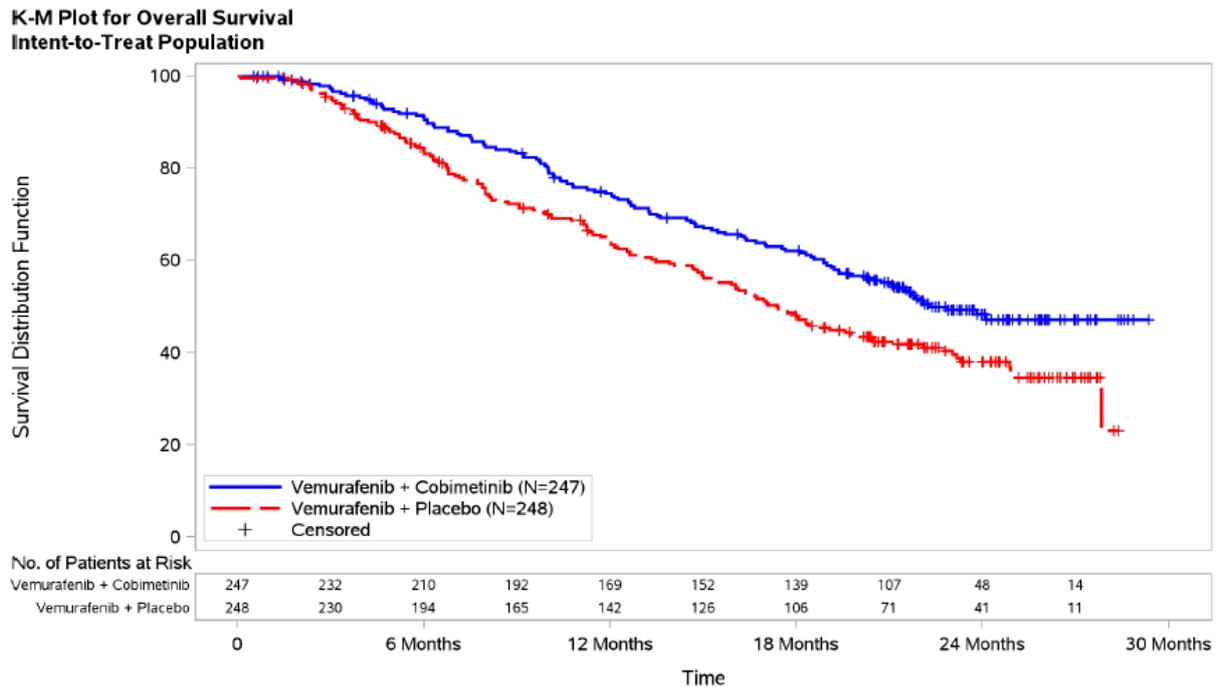


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben (OS) aus RCT; Cobimetinib+Vemurafenib vs. Placebo+Vemurafenib (Datenschnitt 28. August 2015)

Dieser Datenschnitt am 28. August 2015 stellt die relevante Analyse des OS dar, da sie als finale Analyse dieses Endpunktes geplant war. In dieser primären Analyse als auch in der Sensitivitätsanalyse zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung des OS unter einer Behandlung mit Cobi+Vem im Vergleich zu Plc+Vem.

Zu diesem finalen Datenschnitt waren 107 (43,3%) Cobi+Vem-Patienten und 125 (50,4%) Plc+Vem-Patienten auf eine Follow-up-Therapie gewechselt (siehe Tabelle 4-20). Da bei den Patienten der Plc+Vem-Gruppe der Progress im Median früher eintritt, sind zu jedem Zeitpunkt auch prozentual mehr Patienten dieser Gruppe mit bereits eingetretenem Progress vorhanden. Dadurch erklären sich die in der Regel etwas höheren Zahlen der Patienten mit Follow-up-Therapie in der Plc+Vem-Gruppe. Idealerweise müsste der Anteil der Patienten mit einer Follow-up-Therapie auf Basis der Patienten mit bereits eingetretenem Progress berechnet werden. Allerdings wurde zum finalen Datenschnitt ausschließlich die OS-Analyse durchgeführt, deshalb ist nicht bekannt, wie viele Patienten in beiden Gruppen am 28. August 2015 schon einen Progress hatten.

Unter Berücksichtigung dieser Tatsache kann die Verteilung der Follow-up-Therapien als vergleichbar in beiden Studienarmen betrachtet werden.

Es gab nur eine sehr geringe Anzahl von Patienten mit einer MEK- und BRAF-Inhibitor-Kombinationstherapie, der potentielle Einfluss dieser hochwirksamen Therapien auf die weitere Entwicklung des OS ist daher als sehr gering einzustufen.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Cobi+Vem vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Die Erhebung und Bewertung der Endpunkte erfolgte nach international akzeptierten Standards, die so auch in den deutschen Leitlinien beschrieben und durchgeführt werden. Dabei ist das OS ein eindeutiger Parameter für die Beurteilung der Wirksamkeit. Da für die zugrundeliegende Studienpopulation die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gezeigt werden konnte (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) und da es sich bei dem Endpunkt OS um einen objektiven Endpunkt handelt, sind die Ergebnisse zum Endpunkt OS auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT**

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung

- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-30: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben (PFS)

Studie	Operationalisierung
GO28141 (coBRIM)	<p>PFS war der primäre Wirksamkeitsendpunkt in der Studie. Er wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Krankheitsprogression oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem was früher eintrat.</p> <p>Das PFS von Patienten, die bis zum Zeitpunkt des jeweiligen Datenschnitts keine Krankheitsprogression aufwiesen oder verstorben waren, wurde zensiert zum Zeitpunkt der letzten verwertbaren Tumorbeurteilung.</p> <p>Das PFS von Patienten, die nach Baseline keine Tumorbeurteilung aufwiesen, wurde auf den Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p>Das Prüfarzt-beurteilte PFS wurde anhand der RECIST v1.1 Kriterien bestimmt. Eine Independent Review Facility (IRF) wurde eingesetzt, welche unabhängig sowohl das Vorliegen als auch den Zeitpunkt der Progression mittels bildgebender Verfahren beurteilte.</p> <p>Die Dauer des PFS war der Zeitpunkt des Ereignisses oder des Zensierungszeitpunktes minus dem Randomisierungszeitpunkt plus einen Tag, umgerechnet in Monate.</p>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben (PFS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GO28141 (coBRIM)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die finale Analyse des PFS war geplant, sobald ungefähr 206 Patienten-Ereignisse eingetreten sind. Tatsächlich waren bis zum Datenschnitt am 09. Mai 2014 207 Ereignisse eingetreten und 253 Patienten waren noch in Behandlung.

Die Analyse des PFS war ein Vergleich von zwei Behandlungsgruppen mittels eines stratifizierten Log-Rank Tests (zweiseitig). Das HR und das entsprechende 95%-KI wurden über ein Cox-Regressionsmodell berechnet. Das mediane PFS wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Zur Adjustierung für Bindungen wurde die Efron-Methode verwendet. Stratifizierungsfaktoren waren die geografische Region und der Grad der Metastasierung (Krankheitsschwere). Als Sensitivitätsanalysen wurden außerdem zusätzlich folgende Analysen geplant:

- Ohne Stratifizierung,
- Zensierung von Patienten, die eine nicht Protokoll-gemäße Krebstherapie begannen und
- Zensierung von Patienten, die zu mindestens zwei Untersuchungen vor dem Ereignis fehlende Werte aufwiesen.

Die Analyse, in welcher Patienten mit fehlenden Werten bei mindestens zwei Untersuchungen vor dem Ereignis zensiert werden, wurde aufgrund zu geringer Anzahl an Patienten, die das jeweilige Kriterium erfüllten, nicht durchgeführt. Da insgesamt lediglich vier Patienten eine nicht Protokoll-gemäße Krebstherapie begannen, kann diese Analyse keine neuen Erkenntnisse liefern und wird entsprechend hier nicht dargestellt.

In einem Protokoll-Amendment wurde die Analyse des PFS mittels IRF-Einschätzung als sekundärer Endpunkt aufgenommen. Um eine gerichtete Verzerrung zu untersuchen, wurden Konkordanzraten zwischen Prüfarzt- und IRF-Einschätzung ermittelt. Grundlage waren Patienten, zu welchen sowohl eine Prüfarzt- als auch eine IRF-Einschätzung des PFS vorlagen. Die Konkordanzrate berechnete sich durch den Anteil der Ereignisse plus den Anteil der Zensierungen, die jeweils sowohl vom Prüfarzt als auch vom IRF als solche eingeschätzt wurden. Die Rate im Cobi+Vem-Arm liegt dabei bei 89,0% und im Plc+Vem-Arm bei 82,6%.

Das PFS mittels IRF-Einschätzung wird hier als relevanter erachtet als das PFS nach Prüfarzt-Einschätzung. Das PFS aufgrund Prüfarzt-Einschätzung ist potentiell durch zusätzliche Informationen über den betreffenden Patienten, z. B. Kenntnisse des Prüfarztes von aufgetretenen Nebenwirkungen, beeinflusst. Ein solches Prüfarzt-Urteil über den Progress mag für den Patienten informativer sein, für den Zweck eines unverfälschten Vergleiches der beiden Behandlungsgruppen ist eine unabhängige IRF-Einschätzung jedoch besser geeignet. Aus diesem Grund wird in allen Zusammenstellungen das PFS mittels IRF-Einschätzung vor dem PFS mittels Prüfarzt-Einschätzung genannt. Für diesen Endpunkt werden Daten vom präspezifizierten Datenschnitt vom 09. Mai 2014 dargestellt.

Da das PFS mittels Prüfarzt-Einschätzung in der Studie GO28141 (coBRIM) primärer Endpunkt war, wurde im von der Zulassungsbehörde geforderten Datenschnitt vom 16. Januar 2015 noch eine zusätzliche Einschätzung des PFS durch den Prüfarzt durchgeführt. Diese wird ebenfalls dargestellt.

Die Endpunkterheber waren verblindet, das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Da der Behandlungswechsel erst nach einer Krankheitsprogression erlaubt war, wird die Analyse des PFS dadurch nicht beeinflusst.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

#### **Datenschnitt 09. Mai 2014**

Das PFS gemäß IRF-Beurteilung wird als relevante Hauptanalyse vorangestellt.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt 09. Mai 2014, ITT-Population)

<b>Datenschnitt 09. Mai 2014</b>	<b>Cobimetinib+ Vemurafenib N=247</b>	<b>Placebo+ Vemurafenib N=248<sup>a</sup></b>
<b><i>IRF-Einschätzung</i></b>		
Anzahl Ereignisse n (%)	82 (33,2)	117 (47,2)
<i>Stratifizierte Analyse<sup>b</sup></i>		
HR	0,59	
[95%-KI]	[0,45; 0,79]	
p-Wert (Log-Rank Test)	0,0003	
<i>Unstratifizierte Analyse</i>		
HR	0,61	
[95%-KI]	[0,46; 0,81]	
p-Wert (Log-Rank Test)	0,0006	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS (Monate) <sup>c</sup> [95%-KI] <sup>d</sup>	11,3 [8,5; NE]	6,0 [5,6; 7,5]
<b><i>Prüfamt-Einschätzung</i></b>		
Anzahl Ereignisse n (%)	79 (32,0)	128 (51,6)
<i>Stratifizierte Analyse<sup>b</sup></i>		
HR	0,51	
[95%-KI]	[0,39; 0,68]	
p-Wert (Log-Rank Test)	<0,0001	
<i>Unstratifizierte Analyse</i>		
HR	0,51	
[95%-KI]	[0,39; 0,68]	
p-Wert (Log-Rank Test)	<0,0001	
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS (Monate) <sup>c</sup> [95%-KI] <sup>d</sup>	9,9 [9,0; NE]	6,2 [5,6; 7,4]
<sup>a</sup> zwei Patienten (0,8%) wiesen keine Scans auf <sup>b</sup> nach Grad der Metastasierung und geografischer Region <sup>c</sup> schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4375 Tage (365,25/12). <sup>d</sup> nach Brookmeyer and Crowley HR: Hazard Ratio, IRF: Independent Review Facility, KI: Konfidenzintervall, NE: Nicht erreicht, PFS: Progressionsfreies Überleben		

Das PFS gemäß **IRF-Einschätzung** zum Datenschnitt am 09. Mai 2014 eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS unter einer Behandlung mit Cobi+Vem im Vergleich zu Plc+Vem. Das HR [95%-KI] lag bei der stratifizierten Analyse bei 0,59 [0,45; 0,79] mit einem  $p=0,0003$ , was einer Reduktion des Risikos einer Progression oder des Versterbens um 41% unter einer Behandlung mit Cobi+Vem im Vergleich zu Plc+Vem entspricht. Das mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzte mediane PFS lag im Cobi+Vem-Arm bei 11,3 Monaten und im Plc+Vem-Arm bei 6,0 Monaten. Dies entspricht einer 5,3-monatigen Verlängerung des PFS unter einer Cobi+Vem-Therapie gegenüber einer Plc+Vem-Therapie, was nicht nur statistisch sondern auch klinisch relevant ist, da besonders bei onkologischen Erkrankungen im metastasiertem Stadium mit Überlebensprognosen von weniger als zwei bis drei Jahren die Relevanz des Endpunktes PFS zu akzeptieren ist, wenn die Progressionsfreiheit mindestens drei bis vier Monate umfasst [11].

Da mit Progress ein Therapiewechsel einhergehen kann, schlägt sich die Verlängerung der progressionsfreien Zeit auch in einer zum Datenschnitt vom 28. August 2015 niedrigeren Anzahl Folgetherapien im Cobi+Vem-Arm nieder (siehe Tabelle 4-20). Eine niedrigere Anzahl an Folgetherapien wiederum bedeutet einen geringeren Aufwand insgesamt und geht mit einer niedrigeren Belastung für den betroffenen Patienten einher.

In der unstratifizierten Sensitivitätsanalyse für das PFS gemäß IRF-Einschätzung liegt das HR [95%-KI] bei 0,61 [0,46; 0,81] mit  $p=0,0006$ .

In der **Prüfarzt-Beurteilung** des PFS zeigen sich ähnliche Ergebnisse. Auch hier zeigt sich sowohl in der stratifizierten (HR [95%-KI]: 0,51 [0,39; 0,68],  $p<0,0001$ ) als auch in der unstratifizierten Analyse (HR [95%-KI]: 0,51 [0,39; 0,68],  $p<0,0001$ ) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cobi+Vem.

In Abbildung 6 ist der Kaplan-Meier-Plot für PFS nach IRF-Einschätzung zum Datenschnitt am 09. Mai 2014 abgebildet. Es kann eine frühzeitige und deutliche Abspaltung der beiden Kurven beobachtet werden, die konsistent über die Zeit beibehalten wird.

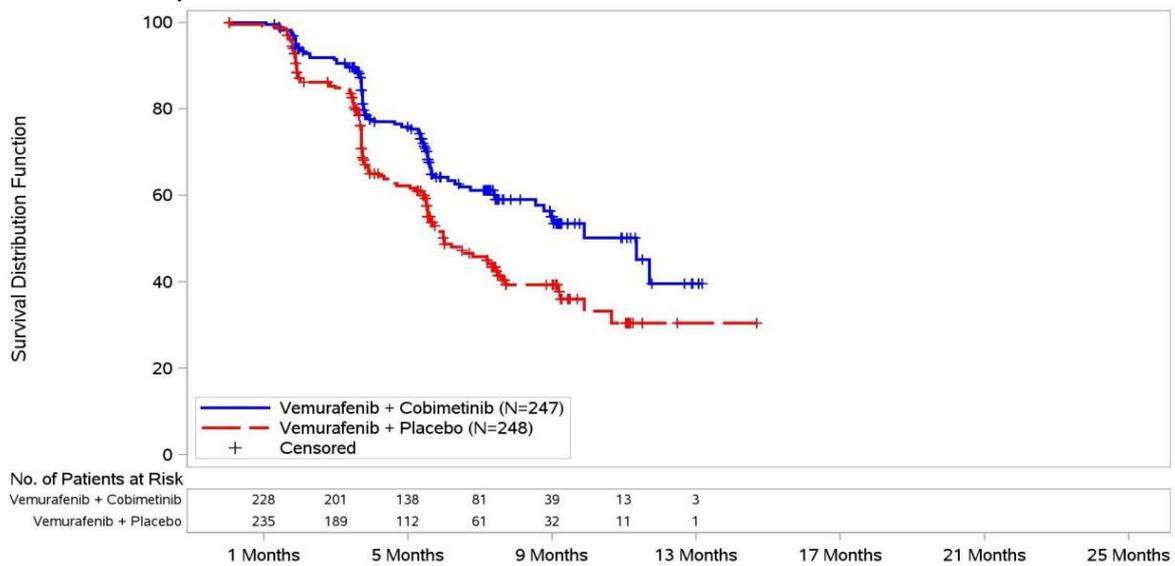


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot für Progressionsfreies Überleben (PFS) nach IRF-Einschätzung aus RCT; Cobimetinib+Vemurafenib vs. Placebo+Vemurafenib (Datenschnitt 09. Mai 2014)

In Abbildung 7 ist der Kaplan-Meier-Plot für PFS nach Prüfarzt-Einschätzung zum Datenschnitt am 09. Mai 2014 abgebildet. Es kann eine frühzeitige und deutliche Abspaltung der beiden Kurven beobachtet werden, die konsistent über die Zeit beibehalten wird.

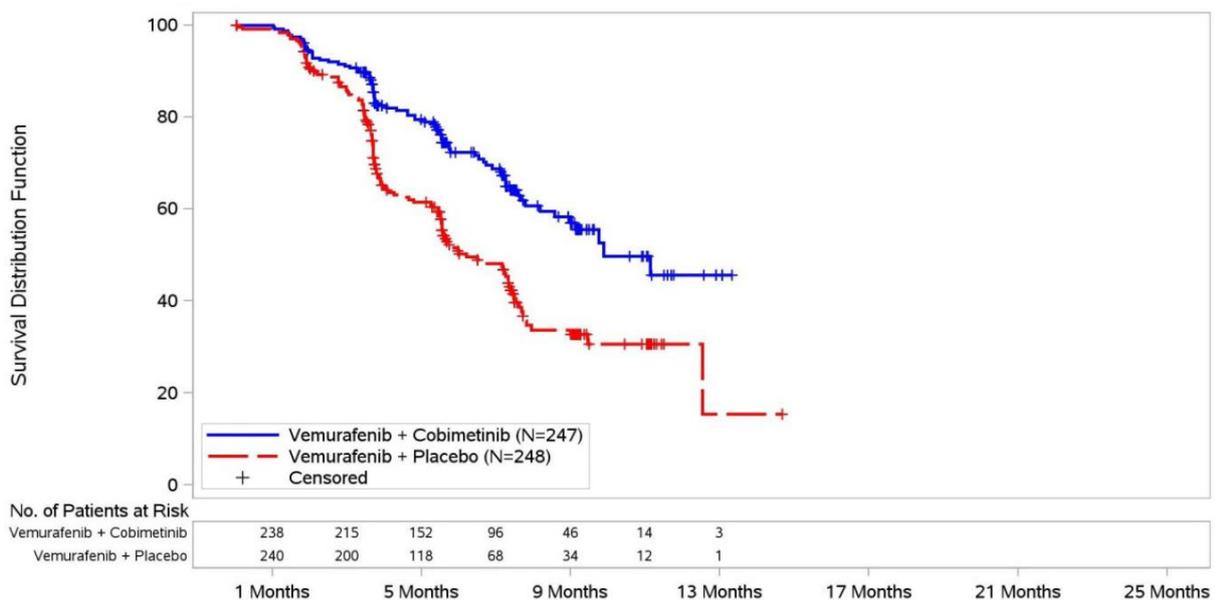


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für Progressionsfreies Überleben (PFS) nach Prüfarzt-Einschätzung aus RCT; Cobimetinib+Vemurafenib vs. Placebo+Vemurafenib (Datenschnitt 09. Mai 2014)

**Datenschnitt 16. Januar 2015**

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt 16. Januar 2015, ITT-Population)

Datenschnitt 16. Januar 2015	Cobimetinib+ Vemurafenib N=247	Placebo+ Vemurafenib N=248 <sup>a</sup>
<b>Prüfarzt-Einschätzung</b>		
Anzahl Ereignisse n (%)	143 (57,9)	180 (72,6)
<i>Stratifizierte Analyse<sup>b</sup></i>		
HR		0,58
[95%-KI]		[0,46; 0,72]
p-Wert (Log-Rank Test)		<0,001
<i>Unstratifizierte Analyse</i>		
HR		0,59
[95%-KI]		[0,47; 0,73]
p-Wert (Log-Rank Test)		<0,001
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen PFS (Monate) <sup>c</sup>	12,3	7,2
[95%-KI] <sup>d</sup>	[9,5; 13,4]	[5,6; 7,5]
<sup>a</sup> zwei Patienten (0,8%) wiesen keine Scans auf <sup>b</sup> nach Grad der Metastasierung und geografischer Region <sup>c</sup> schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4375 Tage (365,25/12). <sup>d</sup> nach Brookmeyer and Crowley HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, NE: Nicht erreicht, PFS: Progressionsfreies Überleben		

In der **Prüfarzt-Beurteilung** des PFS zum Datenschnitt am 16. Januar 2015 zeigen sich ähnliche Ergebnisse wie im vorherigen Datenschnitt (09. Mai 2014). Auch hier besteht sowohl in der stratifizierten (HR [95%-KI]: 0,58 [0,46; 0,72], p<0,001) als auch in der unstratifizierten Analyse (HR [95%-KI]: 0,59 [0,47; 0,73], p<0,001) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cobi+Vem. Das mediane PFS lag dabei im Cobi+Vem-Arm bei 12,3 Monaten und im Plc+Vem-Arm bei 7,2 Monaten. Dies entspricht einer 5,1-monatigen Verlängerung des PFS unter einer Cobi+Vem-Therapie gegenüber der Plc+Vem-Therapie, was nicht nur statistisch sondern auch klinisch relevant ist, da besonders bei onkologischen Erkrankungen im metastasiertem Stadium mit Überlebensprognosen von weniger als zwei bis drei Jahren die Relevanz des Endpunktes PFS zu akzeptieren ist, wenn die Progressionsfreiheit mindestens drei bis vier Monate umfasst [11].

In Abbildung 8 ist der Kaplan-Meier-Plot für PFS zum Datenschnitt am 16. Januar 2015 abgebildet. Es kann eine frühzeitige und deutliche Abspaltung der beiden Kurven beobachtet werden, die konsistent über die Zeit beibehalten wird.

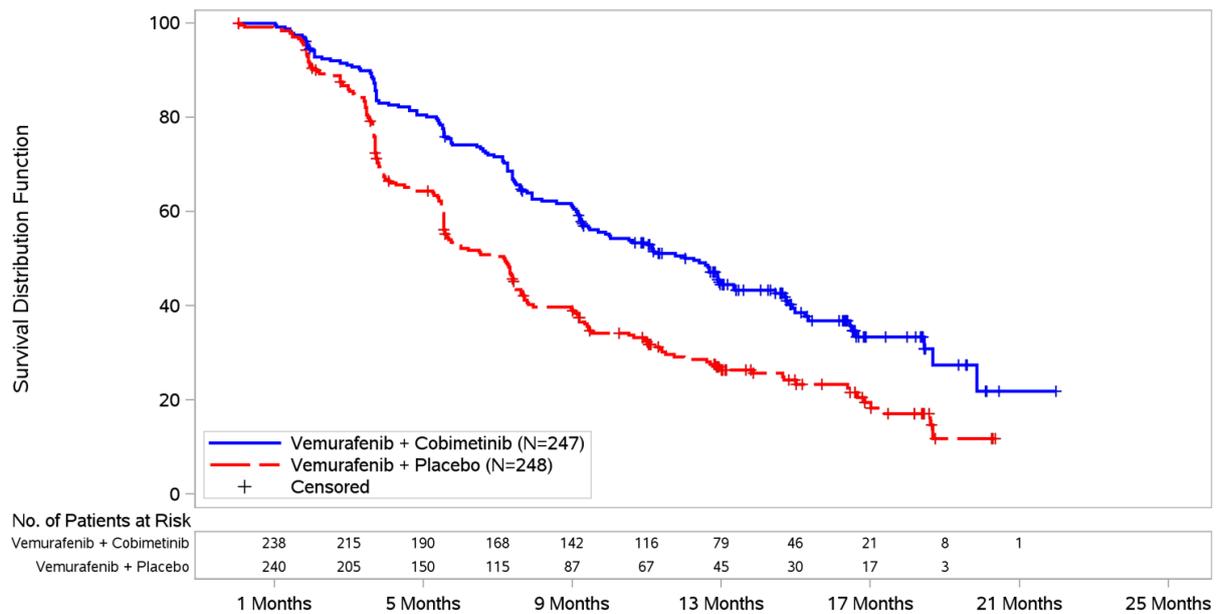


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot für Progressionsfreies Überleben (PFS) aus RCT; Cobimetinib+Vemurafenib vs. Placebo+Vemurafenib (Datenschnitt 16. Januar 2015)

Sowohl in der primären Analyse als auch über die Sensitivitätsanalysen hinweg zeigt sich zu beiden eingeschlossenen Datenschnitten eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verlängerung des PFS unter einer Behandlung mit Cobi+Vem im Vergleich zu Plc+Vem.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Cobi+Vem vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Die Erhebung und Bewertung der Endpunkte erfolgte nach international akzeptierten Standards, die so auch in den deutschen Leitlinien beschrieben und durchgeführt werden.

In der GO28141-Studie (coBRIM) wurde das Tumoransprechen, wie im Studienprotokoll beschrieben, mittels Magnetresonanztomografie (MRT)-Untersuchung des Schädels bei Therapiebeginn und nachfolgend bei Bedarf und mittels Computertomografie (CT)-Untersuchungen des Thorax und des Abdomens bestimmt. Diese Untersuchungen erfolgen

auch in der Bestimmung des Tumoransprechens einer systemischen Therapie beim metastasierten Melanom in Deutschland. Das radiologische Ansprechen auf die Therapie wird mittels RECIST-Kriterien bestimmt. Der Endpunkt PFS ist in der deutschen Therapierealität ein essenzieller Endpunkt, da zum Zeitpunkt des Tumorprogresses eine Therapieumstellung notwendig wird.

Da die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext für die zugrundeliegende Studienpopulation gezeigt werden konnte (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), sind die Ergebnisse zum Endpunkt PFS auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1.3 Tumoransprechen – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-34: Operationalisierung von Tumoransprechen (beste Gesamtansprechrates [BORR], Dauer des Ansprechens [DOR] und Zeit bis zum Ansprechen [TTR])

Studie	Operationalisierung
GO28141 (coBRIM)	<p>Das Tumoransprechen wurde erhoben als die beste Gesamtansprechrates, die Dauer des Ansprechens und die Zeit bis zum Ansprechen.</p> <p><u>Beste Gesamtansprechrates (best overall response rate, BORR)</u></p> <p>Die BORR war definiert als vollständiges (complete response, CR) oder teilweises Tumoransprechen (partial response, PR) mittels RECIST v1.1. In diesen Fällen erfolgte eine Bestätigung durch zwei aufeinanderfolgende Untersuchungen durch den Prüfarzt, die im Abstand von mindestens vier Wochen durchgeführt wurden. Im Falle einer stabilen Erkrankung (stable disease, SD), mussten die Messungen mindestens einmal nach Randomisierung in einem Intervall von mindestens sechs Wochen den Kriterien einer SD entsprechen. Auswertbare Patienten, die diesen Kriterien nicht entsprachen, wurden als Non-Responder gewertet. Dies schloss auch Patienten ein, die keine Studienbehandlung erhalten haben, und behandelte Patienten, für die nach Baseline keine Tumorbeurteilung durchgeführt wurde.</p> <p><u>Dauer des Ansprechens (duration of response, DOR)</u></p> <p>Die DOR wurde nur für die Patienten berechnet, die ein bestätigtes Gesamtansprechen (CR oder PR) aufwiesen. Sie ist definiert als Zeit zwischen dem ersten Auftreten eines nachgewiesenen bestätigten Ansprechens und einer Krankheitsprogression (Prüfarzt-Einschätzung mittels RECIST v1.1) oder dem Tod durch jegliche Ursachen. Für Patienten, die noch am Leben waren und nach dem Erreichen eines Ansprechens keine Krankheitsprogression aufwiesen, wurde die DOR auf den Zeitpunkt der letzten auswertbaren Tumorbeurteilung vor dem Datenschnitt zensuriert.</p> <p><u>Zeit bis zum Ansprechen (time to response, TTR)</u></p> <p>Die TTR wurde nur für die Patienten berechnet, die ein bestätigtes Ansprechen (CR oder PR) aufwiesen. Der Endpunkt war definiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem ersten bestätigten Ansprechen (CR oder PR).</p>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen (beste Gesamtansprechrates [BORR], Dauer des Ansprechens [DOR] und Zeit bis zum Ansprechen [TTR]) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GO28141 (coBRIM)	niedrig	ja	ja <sup>a</sup>	ja	ja	niedrig
<sup>a</sup> Das ITT-Prinzip wurde für BORR adäquat umgesetzt. DOR und TTR basieren auf einer konditional verteilten Teilpopulation der Studie, wodurch eine Umsetzung des ITT-Prinzips nicht möglich ist.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für das Tumoransprechen werden die beste Gesamtansprechrates (BORR), die Dauer des Ansprechens (DOR) und die Zeit bis zum Ansprechen (TTR) berücksichtigt. Für die DOR und die TTR wurden keine formalen Hypothesentests durchgeführt, da in diesen Analysen jeweils eine nicht-randomisierte Teilpopulation der Studie berücksichtigt wurde.

Auf Anraten der FDA wurde die ursprünglich geplante Analysepopulation für diesen Endpunkt, definiert als alle Patienten, die bis 18 Wochen vor dem Datenschnitt randomisiert wurden, geändert und es wurde die ITT-Population verwendet.

Die finale Analyse der BORR war zum Zeitpunkt der finalen Analyse des PFS geplant. Lediglich 12 (4,9%) Patienten der Cobi+Vem- und sechs (2,4%) Patienten der Plc+Vem-Gruppe wiesen fehlende Werte in der Analyse dieses Endpunkts auf. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt.

Die DOR sowie die TTR basieren auf einer konditional verteilten Teilpopulation der Studie, das ITT-Prinzip kann deshalb bei diesen Betrachtungen nicht umgesetzt werden. Da die Selektion vom Tumoransprechen abhängig und somit nicht steuerbar war und DOR und TTR in Zusammenhang mit der BORR betrachtet werden, sind die Analysen dennoch valide. Die inadäquate Umsetzung des ITT-Prinzips bei DOR und TTR führt somit nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Tumoransprechen.

Für diesen Endpunkt werden Daten zu folgenden Datenschnitten dargestellt:

- 09. Mai 2014
- 16. Januar 2015

Die Endpunkterheber waren verblindet und es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Im CSR wurden Ergebnisse zur BORR gemäß IRF-Einschätzung inklusive Subgruppenanalysen eingeschlossen. Diese Analysen wurden nicht im Protokoll oder Analyseplan präspezifiziert und werden entsprechend hier nicht herangezogen.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Der Datenschnitt zum 09. Mai 2014 wird als Hauptanalyse herangezogen, da dies die final confirmatorische Analyse für diese Endpunkte war. Als primär relevant wird die BORR betrachtet; die DOR und TTR werden als unterstützende Analysen dargestellt.

#### Datenschnitt 09. Mai 2014

Tabelle 4-36: Ergebnisse für Tumoransprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt 09. Mai 2014, ITT-Population)

Datenschnitt 09. Mai 2014	Cobimetinib+ Vemurafenib N=247	Placebo+ Vemurafenib N=248
<b>BORR</b>		
Patienten mit BORR (CR/PR, n <sup>a</sup> [%])	167 (67,6)	111 (44,8)
95%-KI <sup>b</sup>	[61,78%; 73,45%]	[38,57%; 50,95%]
RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup>	1,51 [1,28; 1,78], <0,0001	
OR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup>	2,58 [1,79; 3,71], <0,0001	
ARD [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup>	0,23 [0,14; 0,31], <0,0001	
CR, n (%)	25 (10,1)	11 (4,4)
PR, n (%)	142 (57,5)	100 (40,3)
SD, n (%)	49 (19,8)	105 (42,3)
PD, n (%)	19 (7,7)	25 (10,1)
Non-CR/PD, n (%)	0 (0)	1 (0,4)
Fehlende Werte, n (%)	12 (4,9)	6 (2,4)

<b>Datenschnitt 09. Mai 2014</b>	<b>Cobimetinib+ Vemurafenib N=247</b>	<b>Placebo+ Vemurafenib N=248</b>
<b><i>DOR</i></b>		
Anzahl der Patienten in der Analyse	167	111
Patienten mit Ereignis, n (%)	28 (16,8)	32 (28,8)
<i>Stratifizierte Analyse</i>		
HR		0,51
[95%-KI]		[0,30; 0,85]
p-Wert (Log-Rank Test)		0,0084
<i>Unstratifizierte Analyse</i>		
HR		0,55
[95%-KI]		[0,33; 0,92]
p-Wert (Log-Rank Test)		0,0204
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen DOR (Monate) <sup>c</sup>	NE	7,3
[95%-KI] <sup>d</sup>	[9,3; NE]	[5,8; NE]
<b><i>TTR</i></b>		
Anzahl der Patienten mit Tumoransprechen (CR oder PR)	167	111
<i>Stratifizierte Analyse</i>		
HR		1,05
[95%-KI]		[0,81; 1,34]
p-Wert (Log-Rank Test)		0,7441
<i>Unstratifizierte Analyse</i>		
HR		1,04
[95%-KI]		[0,82; 1,32]
p-Wert (Log-Rank Test)		0,8042
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen TTR (Monate) <sup>c</sup>	1,9	1,9
[95%-KI] <sup>d</sup>	[NE; NE]	[1,9; 1,9]
<sup>a</sup> Anzahl Patienten mit Ansprechen <sup>b</sup> nach Wald (da im CSR für das 95%-KI der Anteil von Patienten mit BORR ein Clopper-Pearson KI berechnet wurde, weichen diese Daten vom CSR ab) <sup>c</sup> schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4375 Tage (365,25/12). <sup>d</sup> Brookmeyer and Crowley ARD: Absolute Risikodifferenz, BORR: Beste Gesamtansprechrate, CR: Vollständiges Tumoransprechen, DOR: Dauer des Ansprechens, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, NE: Nicht erreicht, OR: Odds Ratio, PD: Krankheitsprogression, PR: Teilweises Tumoransprechen, RR: Relatives Risiko, SD: Stabile Erkrankung, TTR: Zeit bis zum Ansprechen		

***Beste Gesamtansprechrates (BORR)***

Ein statistisch signifikant höherer Anteil an Cobi+Vem-Patienten (167 [67,6%] Patienten) erreichte ein bestätigtes Tumoransprechen (CR oder PR) im Vergleich zu Plc+Vem-Patienten (111 [44,8%] Patienten). Das RR [95%-KI] beträgt 1,51 [1,28; 1,78] mit  $p < 0,0001$ . Insgesamt erreichten 25 (10,1%) Cobi+Vem-Patienten ein CR; unter den Plc+Vem-Patienten erreichten dies lediglich 11 (4,4%) Patienten. Eine stabile Erkrankung (SD) wiesen 49 (19,8%) Patienten im Cobi+Vem-Arm und 105 (42,3%) Patienten im Plc+Vem-Arm auf. Außerdem zeigten 19 (7,7%) Cobi+Vem-Patienten und 25 (10,1%) Plc+Vem-Patienten eine Krankheitsprogression.

***Dauer des Ansprechens (DOR)***

Von den 167 Patienten im Cobi+Vem-Arm, die ein bestätigtes Tumoransprechen zeigten, trat bei 28 (16,8%) Patienten ein Ereignis (Krankheitsprogression oder Tod) auf. Im Plc+Vem-Arm trat von den insgesamt 111 Patienten mit bestätigtem Tumoransprechen bei 32 (28,8%) Patienten ein Ereignis auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist sowohl in der stratifizierten (HR [95%-KI]: 0,51 [0,30; 0,85],  $p=0,0084$ ) als auch in der unstratifizierten (HR [95%-KI]: 0,55 [0,33; 0,92],  $p=0,0204$ ) Analyse statistisch signifikant zugunsten von Cobi+Vem.

***Zeit bis zum Ansprechen (TTR)***

Die mediane TTR lag in beiden Behandlungsarmen bei 1,9 Monaten. In der stratifizierten Analyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (HR [95%-KI]: 1,05 [0,81; 1,34],  $p=0,7441$ ), was von der unstratifizierten Analyse bestätigt wird (HR [95%-KI]: 1,04 [0,82; 1,32],  $p=0,8042$ ).

**Datenschnitt 16. Januar 2015**

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Tumoransprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt 16. Januar 2015, ITT-Population)

<b>Datenschnitt 16. Januar 2015</b>	<b>Cobimetinib+ Vemurafenib N=247</b>	<b>Placebo+ Vemurafenib N=248</b>
<b><i>BORR</i></b>		
Patienten mit BORR (CR/PR, n <sup>a</sup> [%])	172 (69,6)	124 (50,0)
95%-KI <sup>b</sup>	[63,90%; 75,37%]	[43,78%; 56,22%]
RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup>	1,39 [1,20; 1,62], <0,0001	
OR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup>	2,29 [1,59; 3,31], <0,0001	
ARD [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup>	0,20 [0,11; 0,28], <0,0001	
CR, n (%)	39 (15,8)	26 (10,5)
PR, n (%)	133 (53,8)	98 (39,5)
SD, n (%)	44 (17,8)	92 (37,1)
PD, n (%)	19 (7,7)	25 (10,1)
Non-CR/PD, n (%)	0 (0)	1 (0,4)
Fehlende Werte, n (%)	12 (4,9)	6 (2,4)
<b><i>DOR</i></b>		
Anzahl der Patienten in der Analyse	172	124
Patienten mit Ereignis, n (%)	84 (48,8)	73 (58,9)
<i>Stratifizierte Analyse</i>		
HR	0,60	
[95%-KI]	[0,44; 0,83]	
p-Wert (Log-Rank Test)	0,0019	
<i>Unstratifizierte Analyse</i>		
HR	0,63	
[95%-KI]	[0,46; 0,86]	
p-Wert (Log-Rank Test)	0,0038	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen DOR (Monate) <sup>c</sup>	13,0	9,2
[95%-KI] <sup>d</sup>	[11,1; 16,6]	[7,5; 12,8]

Datenschnitt 16. Januar 2015	<b>Cobimetinib+ Vemurafenib</b> N=247	<b>Placebo+ Vemurafenib</b> N=248
<b>TTR</b>		
Anzahl der Patienten mit Tumoransprechen (CR oder PR)	172	124
<i>Stratifizierte Analyse</i>		
HR	1,15	
[95%-KI]	[0,90; 1,46]	
p-Wert (Log-Rank Test)	0,2450	
<i>Unstratifizierte Analyse</i>		
HR	1,18	
[95%-KI]	[0,93; 1,48]	
p-Wert (Log-Rank Test)	0,1750	
Kaplan-Meier-Schätzer der medianen TTR (Monate) <sup>c</sup>	1,9	1,9
[95%-KI] <sup>d</sup>	[1,9; 1,9]	[1,9; 2,0]
<sup>a</sup> Anzahl Patienten mit Ansprechen <sup>b</sup> nach Wald (da im CSR für das 95%-KI der Anteile von Patienten mit BORR ein Clopper-Pearson KI berechnet wurde, weichen diese Daten vom CSR ab) <sup>c</sup> schließt zensierte Beobachtungen mit ein; Monatsangaben beziehen sich auf 30,4375 Tage (365,25/12). <sup>d</sup> Brookmeyer and Crowley ARD: Absolute Risikodifferenz, BORR: Beste Gesamtansprechrage, CR: Vollständiges Tumoransprechen, DOR: Dauer des Ansprechens, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, PD: Krankheitsprogression, PR: Teilweises Tumoransprechen, RR: Relatives Risiko, SD: stabile Erkrankung, TTR: Zeit bis zum Ansprechen		

### **Beste Gesamtansprechrage (BORR)**

Ein statistisch signifikant höherer Anteil an Cobi+Vem-Patienten (172 [69,6%] Patienten) erreichte ein bestätigtes Tumoransprechen (CR oder PR) im Vergleich zu Plc+Vem-Patienten (124 [50,0%] Patienten). Das RR [95%-KI] beträgt 1,39 [1,20; 1,62] mit  $p < 0,0001$ . Insgesamt erreichten 39 (15,8%) Cobi+Vem-Patienten ein CR; unter den Plc+Vem-Patienten erreichten dies lediglich 26 (10,5%) Patienten. Eine SD wiesen 44 (17,8%) Patienten im Cobi+Vem-Arm und 92 (37,1%) Patienten im Plc+Vem-Arm auf. Außerdem zeigten 19 (7,7%) Cobi+Vem-Patienten und 25 (10,1%) Plc+Vem-Patienten eine Krankheitsprogression.

### **Dauer des Ansprechens (DOR)**

Von den 172 Patienten im Cobi+Vem-Arm, die ein bestätigtes Tumoransprechen zeigten, trat bei 84 (48,8%) Patienten ein Ereignis (Krankheitsprogression oder Tod) auf. Im Plc+Vem-Arm trat von den insgesamt 124 Patienten mit bestätigtem Tumoransprechen bei 73 (58,9%) Patienten ein Ereignis auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist sowohl in der stratifizierten (HR [95%-KI]: 0,60 [0,44; 0,83],  $p=0,0019$ ) als auch in der unstratifizierten (HR [95%-KI]: 0,63 [0,46; 0,86],  $p=0,0038$ ) Analyse statistisch signifikant zugunsten von Cobi+Vem.

***Zeit bis zum Ansprechen (TTR)***

Die mediane TTR lag in beiden Behandlungsarmen bei 1,9 Monaten. In der stratifizierten Analyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (HR [95%-KI]: 1,15 [0,90; 1,46], p=0,2450). Dies wird durch die unstratifizierte Analyse bestätigt (HR [95%-KI]: 1,18 [0,93; 1,48], p=0,1750).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Cobi+Vem vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Die Erhebung und Bewertung der Endpunkte erfolgte nach international akzeptierten Standards, die so auch in den deutschen Leitlinien beschrieben und durchgeführt werden.

In der GO28141-Studie (coBRIM) wurde das Tumoransprechen, wie im Studienprotokoll beschrieben, mittels MRT-Untersuchung des Schädels bei Therapiebeginn und nachfolgend bei Bedarf und mittels CT-Untersuchungen des Thorax und des Abdomens bestimmt. Diese Untersuchungen erfolgen auch in der Bestimmung des Tumoransprechens einer systemischen Therapie beim metastasierten Melanom in Deutschland. Das radiologische Ansprechen auf die Therapie wird mittels RECIST-Kriterien bestimmt.

Da die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext für die zugrundeliegende Studienpopulation gezeigt werden konnte (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), sind die Ergebnisse zum Endpunkt Tumoransprechen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

**4.3.1.3.1.4 Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30 – RCT**

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch

dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-38: Operationalisierung von Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
GO28141 (coBRIM)	<p>Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Krebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten.</p> <p>Der Fragebogen umfasst 30 Fragen aus den fünf Dimensionen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, Rollenfunktion und kognitive Funktion, einen globalen Gesundheitsstatus/ globale Lebensqualität, drei Symptomskalen (Fatigue [Erschöpfung], Schmerz und Nausea [Übelkeit] und Vomiting [Erbrechen]) und fünf Einzel-Items zu zusätzlichen Symptomen (Atemnot, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhoe [Durchfall]) und die vom Patienten wahrgenommene finanzielle Belastung der Behandlung.</p> <p>Die folgenden Symptomskalen werden hier unter der Endpunktkategorie „Morbidity“ dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fatigue (Erschöpfung)</li> <li>• Nausea (Übelkeit) und Vomiting (Erbrechen)</li> <li>• Schmerz</li> <li>• Atemnot</li> <li>• Appetitlosigkeit</li> <li>• Schlaflosigkeit</li> <li>• Verstopfung</li> <li>• Diarrhoe (Durchfall)</li> </ul> <p>Folgende Analysen werden zu den einzelnen Symptomskalen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen (Zunahme des Scores um <math>\geq 10</math> Punkte) im Vergleich zum Ausgangswert</li> <li>- Anteil Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung der jeweiligen Symptomskala (Zunahme des Scores um <math>\geq 10</math> Punkte zu mindestens einer Visite nach Baseline) im Vergleich zum Ausgangswert</li> <li>- Zeit bis zur Verbesserung der Symptomskalen (Abnahme des Scores um <math>\geq 10</math> Punkte) im Vergleich zum Ausgangswert</li> <li>- Anteil Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung der jeweiligen Symptomskala (Abnahme des Scores um <math>\geq 10</math> Punkte zu mindestens einer Visite nach Baseline) im Vergleich zum Ausgangswert</li> <li>- ANCOVA-Analyse zur Veränderung des Scores ab Baseline bis Zyklus 8 Tag 1</li> <li>- MMRM-Analyse zur Veränderung des Scores ab Baseline bis Zyklus 8 Tag 1</li> </ul> <p>In der Time-to-event-Responderanalyse wurde ein Patient als Responder gewertet, sobald er zu mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline eine Verschlechterung oder Verbesserung um <math>\geq 10</math> Punkte des Scores aufwies, unabhängig davon, ob und wie viele fehlende Werte vorlagen.</p>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GO28141 (coBRIM)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Ergebnisse der Symptomskalen werden als Responderanalysen der Zeit bis zu einer Verschlechterung dargestellt und als Anteile der Patienten mit Verschlechterung. Dabei wurde ein Patient innerhalb einer Symptomskala als Responder mit klinisch relevanter Verschlechterung gewertet, wenn er zu mindestens einer Visite nach Baseline eine Verschlechterung um mindestens die MID (entsprechend einem Anstieg des Scores um 10 Punkte) aufwies [32, 79].

Supportiv im Sinne einer Sensitivitätsanalyse werden die Symptomskalen ebenfalls als Analysen der Zeit bis zur Verbesserung und als Anteile der Patienten mit Verbesserung dargestellt. Eine Verbesserung entsprach einer Abnahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte.

Außerdem wird eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) mittels unstrukturierter Kovarianz-Struktur zur Veränderung des Scores ab Baseline bis Zyklus 8 Tag 1 und eine MMRM-Analyse zur Veränderung des Scores ab Baseline bis Zyklus 8 Tag 1 dargestellt.

Die geplanten MMRM-Analysen wurden nicht im Interimbericht (CSR zum Datenschnitt 09. Mai 2014) eingeschlossen. Allerdings werden diese Analysen im Rahmen der Nutzenbewertung dargestellt.

Werte zum EORTC QLQ-C30 wurden zu den Tagen 1 und 15 der Zyklen 1 und 2 und anschließend zu Tag 1 jedes weiteren Zyklus erhoben.

In den Time-to-Event-Responderanalysen wurden die Ereignisse über die gesamte Dauer bis nach Ende der Behandlung bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts berücksichtigt. Jedes Ansprechen wurde berücksichtigt, auch wenn die Anzahl der Patienten nach Zyklus 8 stark abnahm (Tabelle 4-40). In die ANCOVA- und MMRM-Analysen gingen hingegen nur Daten bis Zyklus 8 Tag 1 ein, da die Fallzahlen nach Zyklus 8 für eine zuverlässige Analyse nicht mehr ausreichend sind.

Für die Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 werden Daten zum Datenschnitt vom 09. Mai 2014 (CSR) dargestellt.

Der Anteil der Patienten, die eine Bewertung des EORTC QLQ-C30 zu den einzelnen Visiten aufwiesen, ist in Tabelle 4-40 dargestellt. Die Anzahl der Patienten mit nicht-fehendem EORTC QLQ-C30 Gesamtwert wurde hier für Baseline in Relation zur ITT-Population gesetzt. Für alle Zyklen nach Baseline wurde die Anzahl der Patienten mit nicht-fehendem EORTC QLQ-C30 Gesamtwert in Relation zur Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch behandelten Patienten gesetzt. Für Behandlungsende, finale Visite und Follow-up Visiten nach Behandlungsende wird nur die absolute Anzahl angegeben. Ein Anteil wurde nicht berechnet, da zu diesen Zeitpunkten die Patienten nicht mehr behandelt wurden und deshalb keine sinnvolle Bezugspopulation mehr existiert.

Tabelle 4-40: Anteil der Patienten mit Bewertung des EORTC QLQ-C30

Zeitpunkt	Cobimetinib+ Vemurafenib	Patienten mit nicht- fehlender EORTC QLQ-C30-Bewertung	Placebo+	Patienten mit nicht- fehlender EORTC QLQ-C30-Bewertung
	N=247		N=248	
	Patienten in der Studie		Patienten in der Studie	
	n (%)		n (%)	
<b>Vor Krankheitsprogression</b>				
Baseline	247 (100)	212 (85,8)	248 (100,0)	206 (83,1)
Zyklus 1 Tag 15	246 (99,6)	189 (76,8)	247 (99,6)	194 (78,5)
Zyklus 2 Tag 1	231 (93,5)	202 (87,5)	242 (97,6)	194 (80,2)
Zyklus 2 Tag 15	227 (91,9)	191 (84,1)	241 (97,2)	186 (77,2)
Zyklus 4 Tag 1	210 (85,0)	176 (83,8)	207 (83,5)	155 (74,9)
Zyklus 6 Tag 1	175 (70,9)	135 (77,1)	146 (58,9)	112 (76,7)
Zyklus 8 Tag 1	108 (43,7)	84 (77,8)	79 (31,9)	55 (69,6)
Zyklus 10 Tag 1	65 (26,3)	48 (73,9)	40 (16,1)	32 (80,0)
Zyklus 12 Tag 1	29 (11,7)	17 (58,6)	22 (8,9)	13 (59,1)
Zyklus 14 Tag 1	8 (3,2)	4 (50,0)	7 (2,8)	4 (57,1)
Zyklus 16 Tag 1	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (100,0)
Zyklus 18 Tag 1	-	-	1 (0,4)	1 (100,0)
Zyklus 20 Tag 1	-	-	1 (0,4)	1 (100,0)
Behandlungsende	44	44	64	64
Finale Visite	227	227	227	227
<b>Follow-up nach Behandlungsende</b>				
Woche 4	29	29	29	29
Woche 12	-	-	1	1
EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire-Core 30				

Im CSR zu der Studie GO28141 (coBRIM) wurde der Anteil der Patienten mit Bewertung basierend auf der definierten PRO-Population geschätzt. Konsistent zum CSR wurde für die

hier eingeschlossenen Analysen die PRO-Population (patient reported outcomes, PRO) verwendet. Diese Population besteht aus allen Patienten, die in mindestens einem PRO-Fragebogen (EORTC QLQ-C30 oder EQ-5D) eine Beurteilung zu Baseline und zumindest eine Beurteilung bei einer späteren Visite hatten. Diese Population wurde definiert, um für Analysen der patientenberichteten Endpunkte eine einheitliche Population zu erhalten. Sie bestand aus 211 bzw. 209 Patienten für den Cobi+Vem bzw. Plc+Vem Behandlungsarm. Durch diesen kleineren Nenner (im Vergleich zur ITT-Population) ist die Schätzung der Antwortrate im CSR zur Studie GO28141 (coBRIM) durchgehend höher als in der vorliegenden Tabelle 4-40. In diesem Nutzendossier wurde für die Berechnung der Anteile der Patienten mit Bewertung zu Baseline die ITT-Population als Nenner für diese Patientenzahlen verwendet. Für alle späteren Zyklen wurde als Nenner die Anzahl sämtlicher zum jeweiligen Zeitpunkt noch behandelten Patienten verwendet. Durch diesen größtmöglichen Nenner ist die Schätzung des Anteils der Patienten mit Bewertung konservativ (tief).

Die Rücklaufquoten, auf die ITT-Population bezogen, entsprechen bis einschließlich Zyklus 8 den Anforderungen von  $\geq 70\%$ , einzige Ausnahme ist Zyklus 8 Tag 1 im Plc+Vem-Arm mit einer Rücklaufquote von 69,6% (Tabelle 4-40). Das ITT-Prinzip ist hier adäquat umgesetzt.

Die Anzahl der Patienten, die in den ANCOVA- und MMRM-Analysen berücksichtigt wurden, ist geringer als die PRO-Population, da hier eine Baseline-Beurteilung und eine Folgebeurteilung bis zum Zyklus 8 vorliegen mussten.

Zwar wurden die Responderanalysen für den EORTC QLQ-C30 nicht explizit im Protokoll oder Analyseplan präspezifiziert, da die verwendete MID jedoch validiert ist, wird hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen.

Die Patienten und die Endpunkterheber waren verblindet.

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial wird insgesamt als niedrig bewertet.

Als primär relevant im Rahmen der Responderanalysen wird das HR betrachtet.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

#### **Datenschnitt 09. Mai 2014**

Im Folgenden werden die Ausgangswerte der einzelnen Scores zur Symptomatik und die Veränderung der Scores ab Baseline dargestellt. Für die ANCOVA- und MMRM-Analysen wird dies nicht über Zyklus 8 Tag 1 hinaus weiterverfolgt, da zum Zeitpunkt des

Datenschnitts am 09. Mai 2014 nur wenige Patienten eine Behandlung über diesen Zeitpunkt hinaus erhalten haben.

Die Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 wird als die relevante Analyse angesehen. Durch die palliative Situation ist ein Verzögern der Symptome von hauptsächlichlicher Bedeutung, während eine Verbesserung der Symptome in viel seltenerem Ausmaß erwartet wird. Dies wird auch deutlich durch direkte Betrachtung der jeweiligen Scores der Verschlechterung (Tabelle 4-41) bzw. Verbesserung (Tabelle 4-42): Mit Ausnahme des Symptoms Schlaflosigkeit in der Cobi+Vem-Gruppe sind die Antwortraten bei der Verschlechterung durchweg höher als bei der Verbesserung, zumeist in erheblichen Ausmaß. Eine Verschlechterung des Zustands tritt bei den Patienten also sehr viel häufiger auf als eine Verbesserung. Deshalb wird ein Vorteil, gemessen an einer seltener auftretenden Verschlechterung, als hauptsächlich relevant betrachtet.

Die Analysen zur mittleren Veränderung (ANCOVA und MMRM) werden als unterstützende Analysen betrachtet.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (klinisch signifikante Zunahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt 09. Mai 2014, PRO-Population)

Studie GO28141 (coBRIM)	Cobimetinib+ Vemurafenib N=211	Placebo+ Vemurafenib N=209	Behandlungseffekt		
			Responder n (%)	Responder n (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert <sup>b</sup>
Fatigue (Erschöpfung)	141 (66,8)	149 (71,3)	0,76 [0,60; 0,96] 0,0224	0,94 [0,82; 1,07] 0,3226	0,81 [0,54; 1,23] 0,81 [0,54; 1,23] -0,04 [-0,13; 0,04]
Nausea (Übelkeit) und Vomiting (Erbrechen)	113 (53,6)	103 (49,3)	1,17 [0,89; 1,53] 0,2650	1,09 [0,90; 1,31] 0,3818	1,19 [0,81; 1,74] 1,20 [0,81; 1,76] 0,04 [-0,05; 0,14]
Schmerz	113 (53,6)	136 (65,1)	0,63 [0,49; 0,81] 0,0003	0,82 [0,70; 0,97] 0,0171	0,62 [0,42; 0,92] 0,62 [0,42; 0,92] -0,12 [-0,21; -0,02]
Atemnot	93 (44,1)	76 (36,4)	1,14 [0,84; 1,55] 0,3759	1,21 [0,96; 1,53] 0,1088	1,38 [0,93; 2,04] 1,39 [0,94; 2,05] 0,08 [-0,02; 0,17]
Schlaflosigkeit	77 (36,5)	99 (47,4)	0,61 [0,45; 0,82] 0,0011	0,77 [0,61; 0,97] 0,0251	0,64 [0,43; 0,94] 0,64 [0,43; 0,95] -0,11 [-0,20; -0,01]

Studie GO28141 (coBRIM)	Cobimetinib+ Vemurafenib N=211	Placebo+ Vemurafenib N=209	Behandlungseffekt		
	Responder n (%)	Responder n (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] <sup>c</sup> p-Wert <sup>d</sup>	OR [95%-KI] <sup>c</sup> OR [95%-KI] <sup>a</sup> ARD [95%-KI] <sup>c</sup>
Appetitverlust	110 (52,1)	107 (51,2)	0,92 [0,70; 1,20] 0,5395	1,02 [0,85; 1,23] 0,8477	1,04 [0,71; 1,52] 1,05 [0,71; 1,53] 0,01 [-0,09; 0,10]
Verstopfung	71 (33,6)	67 (32,1)	1,02 [0,73; 1,43] 0,9058	1,05 [0,80; 1,38] 0,7285	1,07 [0,72; 1,62] 1,08 [0,72; 1,62] 0,02 [-0,07; 0,11]
Diarrhoe (Durchfall)	142 (67,3)	91 (43,5)	2,16 [1,66; 2,83] <0,0001	1,55 [1,29; 1,85] <0,0001	2,67 [1,79; 3,97] 2,67 [1,79; 3,98] 0,24 [0,15; 0,33]
<sup>a</sup> stratifizierte Analyse (geografische Region und Grad der Metastasierung) <sup>b</sup> Log-Rank Test <sup>c</sup> nicht-adjustierte Analyse <sup>d</sup> Wald Test ARD: Absolute Risikodifferenz, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko					

Die Analyse bezüglich der Verschlechterung der Symptomskalen (entsprechend einer Zunahme der Scores um  $\geq 10$  Punkte) zeigt bei Betrachtung des HR für das Item Fatigue (Erschöpfung) einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Cobi+Vem (HR [95%-KI]: 0,76 [0,60; 0,96],  $p=0,0224$ ; RR [95%-KI]: 0,94 [0,82; 1,07],  $p=0,3226$ ). Ein weiterer statistisch signifikanter Unterschied besteht bezüglich des Items Schmerz. Hier zeigt sich ein deutlicher Vorteil einer Cobi+Vem-Behandlung gegenüber der Plc+Vem-Behandlung (HR [95%-KI]: 0,63 [0,49; 0,81],  $p=0,0003$ ; RR [95%-KI]: 0,82 [0,70; 0,97],  $p=0,0171$ ). Außerdem besteht ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Verschlechterung des Items Schlaflosigkeit. Das HR [95%-KI] beträgt 0,61 [0,45; 0,82] mit  $p=0,0011$  (RR [95%-KI]: 0,77 [0,61; 0,97],  $p=0,0251$ ) und zeigt einen Vorteil von Cobi+Vem. Für das Symptom Diarrhoe (Durchfall) besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Cobi+Vem. Das HR [95%-KI] beträgt 2,16 [1,66; 2,83] mit  $p<0,0001$  (RR [95%-KI]: 1,55 [1,29; 1,85],  $p<0,0001$ ). Diarrhoe (Durchfall) wurde in der Studie GO28141 (coBRIM) als ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse erfasst und ist als solches im Abschnitt 4.3.1.3.1.7 dargestellt.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verbesserung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (klinisch signifikante Abnahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt 09. Mai 2014, PRO-Population)

Studie GO28141 (coBRIM)	Cobimetinib+ Vemurafenib N=211	Placebo+ Vemurafenib N=209	Behandlungseffekt		
	Responder n (%)	Responder n (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] <sup>c</sup> p-Wert <sup>d</sup>	OR [95%-KI] <sup>c</sup> OR [95%-KI] <sup>a</sup> ARD [95%-KI] <sup>c</sup>
Fatigue (Erschöpfung)	109 (51,7)	90 (43,1)	1,33 [1,00; 1,76] 0,0461	1,20 [0,98; 1,47] 0,0793	1,41 [0,96; 2,08] 1,44 [0,98; 2,12] 0,09 [-0,01; 0,18]
Nausea (Übelkeit) und Vomiting (Erbrechen)	57 (27,0)	45 (21,5)	1,26 [0,85; 1,86] 0,2450	1,25 [0,89; 1,76] 0,1920	1,35 [0,86; 2,11] 1,36 [0,87; 2,14] 0,05 [-0,03; 0,14]
Schmerz	105 (49,8)	90 (43,1)	1,24 [0,94; 1,65] 0,1220	1,16 [0,94; 1,42] 0,1700	1,31 [0,89; 1,92] 1,34 [0,91; 1,97] 0,07 [-0,03; 0,16]
Atemnot	55 (26,1)	49 (23,4)	1,16 [0,79; 1,71] 0,4447	1,11 [0,80; 1,55] 0,5342	1,15 [0,74; 1,79] 1,18 [0,76; 1,85] 0,03 [-0,06; 0,11]
Schlaflosigkeit	110 (52,1)	77 (36,8)	1,68 [1,26; 2,26] 0,0004	1,42 [1,14; 1,76] 0,0019	1,87 [1,26; 2,76] 1,89 [1,28; 2,80] 0,15 [0,06; 0,25]
Appetitverlust	69 (32,7)	57 (27,3)	1,25 [0,88; 1,78] 0,2071	1,20 [0,89; 1,61] 0,2263	1,30 [0,85; 1,97] 1,33 [0,87; 2,03] 0,05 [-0,03; 0,14]
Verstopfung	47 (22,3)	37 (17,7)	1,27 [0,82; 1,95] 0,2702	1,26 [0,86; 1,85] 0,2434	1,33 [0,82; 2,16] 1,35 [0,83; 2,18] 0,05 [-0,03; 0,12]
Diarrhoe (Durchfall)	29 (13,7)	26 (12,4)	1,08 [0,64; 1,84] 0,7648	1,10 [0,67; 1,81] 0,6923	1,12 [0,64; 1,98] 1,14 [0,64; 2,01] 0,01 [-0,05; 0,08]
<sup>a</sup> stratifizierte Analyse (geografische Region und Grad der Metastasierung) <sup>b</sup> Log-Rank Test <sup>c</sup> nicht-adjustierte Analyse <sup>d</sup> Wald Test ARD: Absolute Risikodifferenz, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko					

Die Analysen bezüglich der Verbesserung der Symptomskalen (entsprechend einer Abnahme der Scores um  $\geq 10$  Punkte) zeigen für den Großteil der Symptomskalen keinen statistisch

signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen. Allerdings zeigt das HR [95%-KI] mit 1,33 [1,00; 1,76] und  $p=0,0461$  (RR [95%-KI]: 1,20 [0,98; 1,47],  $p=0,0793$ ) hinsichtlich des Symptoms Fatigue (Erschöpfung) einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Cobi+Vem. Ein weiterer statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, der ebenfalls zugunsten von Cobi+Vem ausgeprägt ist, zeigt sich beim Symptom Schlaflosigkeit (HR [95%-KI]: 1,68 [1,26; 2,26],  $p=0,0004$ ; RR [95%-KI]: 1,42 [1,14; 1,76],  $p=0,0019$ ).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-43: Ergebnisse für die Scores zu Baseline und Veränderung der Scores der Symptomskalen von Baseline zu Zyklus 8 Tag 1 anhand des EORTC QLQ-C30 aus RCT (ANCOVA) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt 09. Mai 2014, PRO-Population)

Studie GO28141 (coBRIM)	Cobimetinib+Vemurafenib				Placebo+Vemurafenib				Behandlungseffekt
	N	MW (STD)	N	Veränderung MW <sup>a</sup> (SE)	N	MW (STD)	N	Veränderung MW <sup>a</sup> (SE)	MWD <sup>b</sup> [95%-KI] p-Wert
<b>Ausgangswerte zu Baseline und Veränderung von Baseline zu Zyklus 8 Tag 1</b>									
Fatigue (Erschöpfung)	204	30,56 (24,14)	78	2,41 (2,29)	202	28,99 (26,02)	49	6,82 (2,74)	-4,42 [-11,13; 2,30], 0,1973
Nausea (Übelkeit) und Vomiting (Erbrechen)	204	8,25 (15,47)	78	0,86 (1,65)	202	6,35 (12,86)	49	0,52 (2,01)	0,34 [-4,62; 5,31], 0,8926
Schmerz	204	25,25 (26,85)	78	-4,71 (2,49)	202	24,34 (27,67)	49	0,58 (3,01)	-5,28 [-12,67; 2,11], 0,1612
Atemnot	204	14,71 (22,96)	78	1,85 (2,29)	202	15,02 (23,75)	49	0,89 (2,74)	0,96 [-5,77; 7,69], 0,7796
Appetitlosigkeit	204	18,46 (28,50)	78	-3,20 (2,92)	202	17,33 (25,80)	49	0,86 (3,54)	-4,05 [-12,75; 4,64], 0,3609
Schlaflosigkeit	204	31,21 (29,24)	78	-6,35 (2,62)	202	29,04 (28,47)	49	-1,96 (3,14)	-4,40 [-12,10; 3,31], 0,2634
Verstopfung	204	11,27 (21,90)	78	-4,59 (1,98)	202	9,41 (21,67)	49	1,69 (2,41)	-6,28 [-12,22; -0,35], 0,0381
Diarrhoe (Durchfall)	204	7,03 (16,53)	78	8,89 (2,37)	202	5,28 (14,29)	49	10,73 (2,90)	-1,84 [-8,98; 5,30], 0,6135
<sup>a</sup> Veränderung der LS Means adjustiert für Stratifikationsfaktoren geografische Region und Grad der Metastasierung <sup>b</sup> Differenz der LS Means adjustiert für Stratifikationsfaktoren geografische Region und Grad der Metastasierung KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, SE: Standardfehler, STD: Standardabweichung									

Hinsichtlich des Symptoms Verstopfung zeigt sich anhand der Veränderungen des EORTC QLQ-C30 (ANCOVA-Analyse) von Baseline zu Zyklus 8 Tag 1 in der Behandlungsgruppe Cobi+Vem eine Verbesserung um -4,59 und in der Behandlungsgruppe von Plc+Vem eine Verschlechterung um 1,69. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant ( $p=0,0381$ ) zugunsten von Cobi+Vem.

Veränderungen von Baseline zu allen weiteren Zeitpunkten bis Zyklus 8 sind in Modul 5 hinterlegt. Abbildung 9, Abbildung 10, Abbildung 11 und Abbildung 12 zeigen den Verlauf der mittleren Veränderung für die Symptomskalen der Endpunkte Fatigue (Erschöpfung), Schmerz, Schlaflosigkeit und Diarrhoe (Durchfall), für die in der Analyse der Verschlechterung ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen besteht.

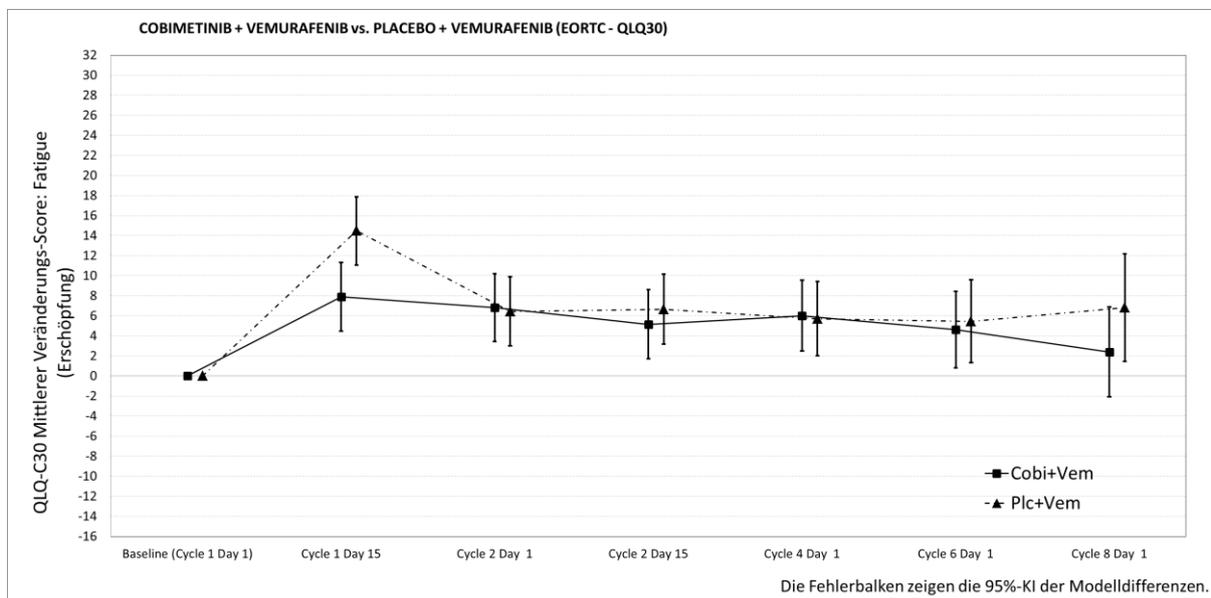


Abbildung 9: Mittlere Veränderung der Symptomskala für den Endpunkt Fatigue (Erschöpfung)

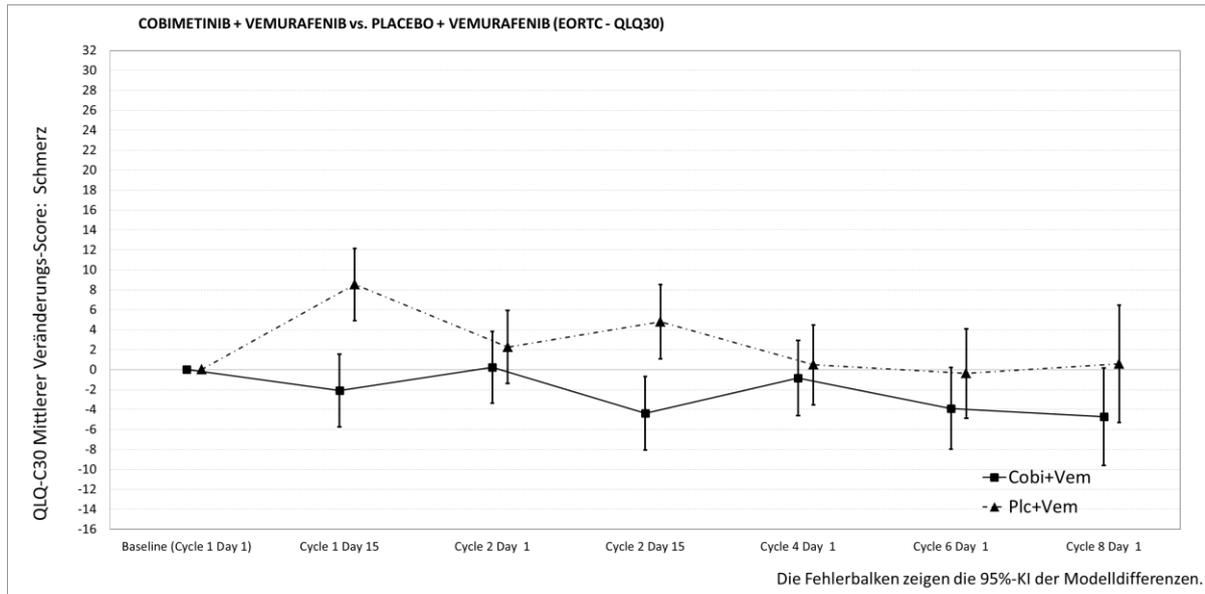


Abbildung 10: Mittlere Veränderung der Symptomskala für den Endpunkt Schmerz

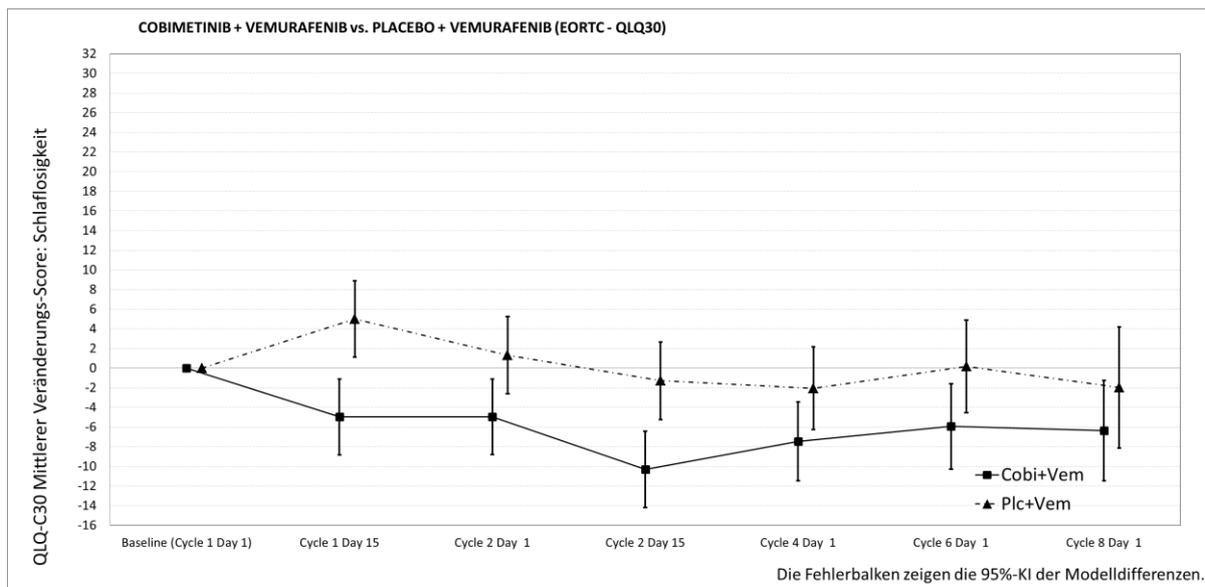


Abbildung 11: Mittlere Veränderung der Symptomskala für den Endpunkt Schlaflosigkeit

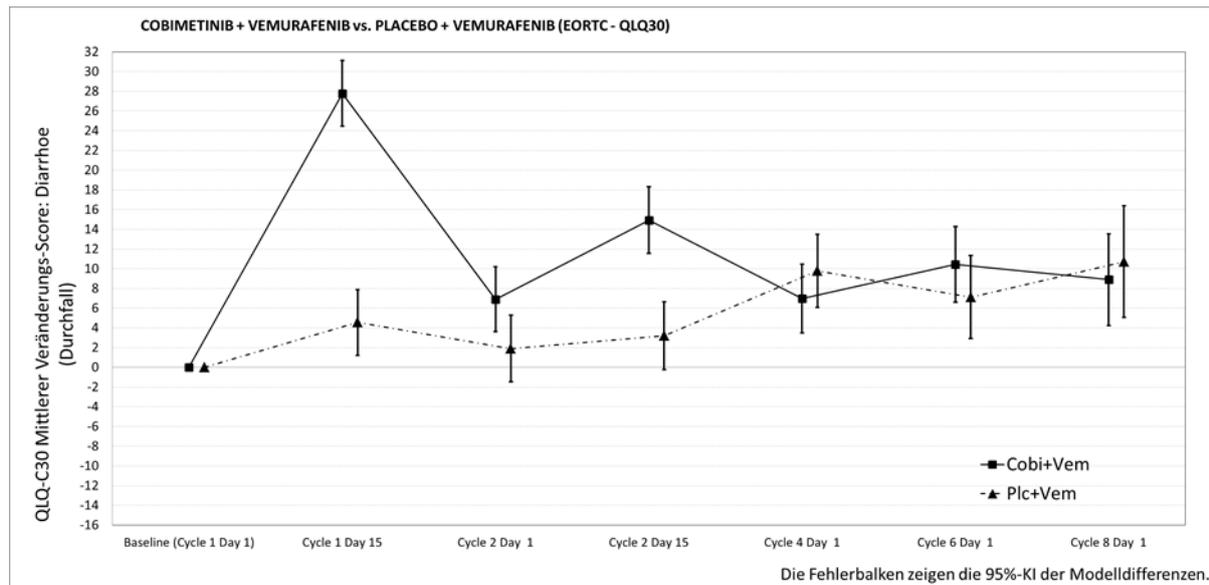


Abbildung 12: Mittlere Veränderung der Symptomskala für den Endpunkt Diarrhoe (Durchfall)

Tabelle 4-44: Ergebnisse für die Veränderung der Scores der Symptomskalen von Baseline zu Zyklus 8 Tag 1 anhand des EORTC QLQ-C30 aus RCT (MMRM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt 09. Mai 2014, PRO-Population)

Studie GO28141 (coBRIM)	Cobimetinib+Vemurafenib		Placebo+Vemurafenib		Behandlungseffekt MWD <sup>b</sup> [95%-KI] p-Wert
	N	Veränderung MW <sup>a</sup> (SE)	N	Veränderung MW <sup>a</sup> (SE)	
<b>Veränderung von Baseline zu Zyklus 8 Tag 1</b>					
Fatigue (Erschöpfung)	202	5,49 (1,38)	200	7,6 (1,42)	-2,11 [-5,41; 1,20], 0,2103
Nausea (Übelkeit) und Vomiting (Erbrechen)	202	3,70 (0,85)	200	1,39 (0,88)	2,31 [0,27; 4,36], 0,0267
Schmerz	202	-2,61 (1,43)	200	2,71 (1,47)	-5,32 [-8,73; -1,91], 0,0023
Atemnot	202	0,95 (1,38)	200	0,14 (1,42)	0,81 [-2,48; 4,10], 0,6291
Appetitlosigkeit	202	1,66 (1,64)	202	4,69 (1,69)	-3,03 [-6,95; 0,89], 0,1291
Schlaflosigkeit	202	-6,66 (1,56)	202	0,20 (1,60)	-6,86 [-10,58; -3,14], 0,0003
Verstopfung	202	-2,13 (1,05)	200	-1,14 (1,09)	-0,99 [-3,53; 1,54], 0,4414
Diarrhoe (Durchfall)	202	12,66 (1,23)	200	6,21 (1,28)	6,45 [3,48; 9,42], <0,0001

<sup>a</sup> Veränderung der LS Means adjustiert für Stratifikationsfaktoren geografische Region und Grad der Metastasierung  
<sup>b</sup> Differenz der LS Means adjustiert für Stratifikationsfaktoren geografische Region und Grad der Metastasierung  
 KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, SE: Standardfehler, STD: Standardabweichung

Hinsichtlich der Symptome Nausea (Übelkeit) und Vomiting (Erbrechen) sowie Diarrhoe (Durchfall), zeigt sich anhand der Veränderungen des EORTC QLQ-C30 (MMRM-Analyse) von Baseline zu Zyklus 8 Tag 1 in der Behandlungsgruppe Cobi+Vem eine Verschlechterung um 3,70 bzw. 12,66 und in der Behandlungsgruppe von Plc+Vem eine Verschlechterung um 1,39 bzw. 6,21. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist bei beiden Symptomen statistisch signifikant ( $p=0,0267$  bzw.  $<0,0001$ ) zuungunsten von Cobi+Vem.

In Hinblick auf die Symptome Schmerz bzw. Schlaflosigkeit zeigt sich in der Behandlungsgruppe Cobi+Vem jeweils eine Verbesserung um -2,61 bzw. -6,66 und in der Behandlungsgruppe Plc+Vem jeweils eine Verschlechterung um 2,71 bzw. 0,20. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich beider Symptome sind statistisch signifikant ( $p=0,0023$  bzw.  $p=0,0003$ ) zugunsten von Cobi+Vem.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Cobi+Vem vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Da die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext für die zugrundeliegende Studienpopulation gezeigt werden konnte (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), sind die Ergebnisse zum Endpunkt EORTC QLQ-C30 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### **4.3.1.3.1.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 – RCT**

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-45: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
GO28141 (coBRIM)	Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Krebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten.  Der Fragebogen umfasst 30 Fragen aus den fünf Dimensionen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, Rollenfunktion und kognitive Funktion, einen globalen Gesundheitsstatus/ globale Lebensqualität, drei Symptomskalen (Fatigue [Erschöpfung], Schmerz und Nausea [Übelkeit] und Vomiting [Erbrechen]) und fünf Einzel-Items zu zusätzlichen Symptomen (Atemnot, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhoe [Durchfall]) und die vom Patienten wahrgenommene finanzielle Belastung der Behandlung.

Studie	Operationalisierung
	<p>Die folgenden Funktionsskalen werden hier unter der Endpunktkategorie „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Globaler Gesundheitsstatus</li> <li>• Rollenfunktion</li> <li>• Körperliche Funktion</li> <li>• Emotionale Funktion</li> <li>• Kognitive Funktion</li> <li>• Soziale Funktion</li> </ul> <p>Folgende Analysen werden zu den einzelnen Funktionsskalen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionsskalen (Zunahme des Scores um <math>\geq 10</math> Punkte) im Vergleich zum Ausgangswert</li> <li>- Zeit bis zur Verbesserung der Funktionsskalen (Abnahme des Scores um <math>\geq 10</math> Punkte) im Vergleich zum Ausgangswert</li> <li>- Anteil Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung der jeweiligen Funktionsskala (Abnahme des Scores um <math>\geq 10</math> Punkte zu mindestens einer Visite nach Baseline) im Vergleich zum Ausgangswert</li> <li>- Anteil Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung der jeweiligen Funktionsskala (Zunahme des Scores um <math>\geq 10</math> Punkte zu mindestens einer Visite nach Baseline) im Vergleich zum Ausgangswert</li> <li>- ANCOVA-Analyse zur Veränderung des Scores ab Baseline bis Zyklus 8 Tag 1</li> <li>- MMRM-Analyse zur Veränderung des Scores ab Baseline bis Zyklus 8 Tag 1</li> </ul> <p>In der Time-to-event-Responderanalyse wurde ein Patient als Responder gewertet, sobald er zu mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline eine Verschlechterung oder Verbesserung um <math>\geq 10</math> Punkte des Scores aufwies, unabhängig davon, ob und wie viele fehlende Werte vorlagen.</p>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GO28141 (coBRIM)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Ergebnisse des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen werden als Responderanalysen der Zeit bis zu einer Verschlechterung und als Anteile der Patienten mit Verschlechterung dargestellt. Dabei wurde ein Patient innerhalb einer Skala als Responder mit klinisch relevanter Verschlechterung gewertet, wenn er zu mindestens einer Visite nach Baseline eine Verschlechterung um mindestens die MID (entsprechend einer Abnahme des Scores um 10 Punkte) aufwies [32, 79].

Supportiv im Sinne einer Sensitivitätsanalyse werden der globale Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen ebenfalls als Analysen der Zeit bis zur Verbesserung und als Anteile der Patienten mit Verbesserung dargestellt. Eine Verbesserung entsprach demnach einer Zunahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte [32, 79].

Außerdem wird eine ANCOVA-Analyse mittels unstrukturierter Kovarianz-Struktur zur Veränderung des Scores ab Baseline bis Zyklus 8 Tag 1 und eine MMRM-Analyse zur Veränderung des Scores ab Baseline bis Zyklus 8 Tag 1 dargestellt.

Die geplanten MMRM-Modelle wurden nicht im Interimbericht (CSR zum Datenschnitt 09. Mai 2014) eingeschlossen. Allerdings werden diese Analysen im Rahmen der Nutzenbewertung dargestellt.

Werte zum EORTC QLQ-C30 wurden zu den Tagen 1 und 15 der Zyklen 1 und 2 und anschließend zu Tag 1 jedes weiteren Zyklus erhoben.

In den Responderanalysen wurden die Ereignisse über die gesamte Dauer bis nach Ende der Behandlung bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts berücksichtigt. Jedes Ansprechen sollte berücksichtigt werden, auch wenn die Anzahl der Patienten nach Zyklus 8 stark abnahm (Tabelle 4-40). In die ANCOVA- und MMRM-Analysen gingen hingegen nur Daten bis Zyklus 8 Tag 1 ein, da die Fallzahlen nach Zyklus 8 für eine zuverlässige Analyse nicht mehr ausreichend sind.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 werden Daten zum Datenschnitt vom 09. Mai 2014 (CSR) dargestellt.

Der Anteil der Patienten, relativ zur ITT-Population, die eine Bewertung des EORTC QLQ-C30 zu den einzelnen Visiten aufwiesen, ist in Tabelle 4-40 dargestellt. Anmerkungen zu den Rückläufen der folgenden Analysen sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.4 zu finden.

In der Responderanalyse wurde ein Patient als Responder gewertet, sobald er zu mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline eine Verschlechterung oder Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte des Scores aufwies, unabhängig davon, ob er zum Zeitpunkt der Analyse fehlende Werte hatte.

Zwar wurden die Responderanalysen für den EORTC QLQ-C30 nicht explizit im Protokoll oder Analyseplan präspezifiziert, da die verwendete MID jedoch validiert ist, wird hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen.

Im CSR zu der Studie GO28141 (coBRIM) wurde der Anteil der Patienten mit Bewertung basierend auf der definierten PRO-Population geschätzt. Diese Population besteht aus allen Patienten, die in mindestens einem PRO-Fragebogen (EORTC QLQ-C30 oder EQ-5D) eine Beurteilung zu Baseline und zumindest eine Beurteilung bei einer späteren Visite hatten. Diese Population wurde definiert, um für Analysen der patientenberichteten Endpunkte (patient reported outcomes, PRO) eine einheitliche Population zu definieren. Diese Population bestand aus 211 bzw. 209 Patienten für den Cobi+Vem bzw. Plc+Vem Behandlungsarm. Durch diesen kleineren Nenner (im Vergleich zur ITT-Population) ist die Schätzung der Antwortrate im CSR zur Studie GO28141 (coBRIM) durchgehend höher als in der vorliegenden Tabelle 4-39. In diesem Nutzendossier wurde für die Berechnung der Anteile der Patienten mit Bewertung zu Baseline die ITT-Population als Nenner für diese Patientenzahlen verwendet. Für alle späteren Zyklen wurde als Nenner die Anzahl sämtlicher zum jeweiligen Zeitpunkt noch behandelten Patienten verwendet. Durch diesen größtmöglichen Nenner ist die Schätzung des Anteils der Patienten mit Bewertung konservativ (tief)

Die Rücklaufquoten, auf die ITT-Population bezogen, entsprechen bis einschließlich Zyklus 8 den Anforderungen von  $\geq 70\%$ , einzige Ausnahme ist Zyklus 8 Tag 1 im Plc+Vem-Arm mit einer Rücklaufquote von 69,6% (Tabelle 4-40). Das ITT-Prinzip ist hier adäquat umgesetzt.

Die Anzahl der Patienten, die in den ANCOVA- und MMRM-Analysen berücksichtigt wurden, ist geringer als die PRO-Population, da hier eine Baseline-Beurteilung und eine Folgebeurteilung bis zum Zyklus 8 vorliegen mussten.

Die Patienten und die Endpunkterheber waren verblindet

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial wird insgesamt als niedrig bewertet.

Als primär relevant im Rahmen der Responderanalysen wird das HR betrachtet.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

#### **Datenschnitt 09. Mai 2014**

Im Folgenden werden die Ausgangswerte der einzelnen Scores zu den Funktionsskalen und die Veränderung der Scores ab Baseline bis Zyklus 8 Tag 1 dargestellt. Für die ANCOVA- und MMRM-Analysen wird dies nicht über diesen Zyklus hinaus weiterverfolgt, da zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 09. Mai 2014 nur wenige Patienten eine Behandlung über diesen Zeitpunkt hinaus erhalten haben, so dass ein statistisches Model nicht mehr aussagekräftig erschien.

Die Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 wird als relevante Analyse angesehen. Durch die palliative Situation ist ein

Verzögern des Eintretens einer Verschlechterung von hauptsächlichlicher Bedeutung, während eine Verbesserung des Zustands in viel seltenerem Ausmaß erwartet wird. Dies wird auch deutlich durch direkte Betrachtung der jeweiligen Scores der Verschlechterung (Tabelle 4-47) bzw. Verbesserung (Tabelle 4-48): Mit Ausnahme der Funktionsskala emotionale Funktion sind die Antwortraten bei der Verschlechterung durchweg höher als bei der Verbesserung, zumeist in erheblichen Ausmaß. Eine Verschlechterung des Zustands tritt bei den Patienten also sehr viel häufiger auf als eine Verbesserung, deshalb wird ein Vorteil, gemessen an einer seltener auftretenden Verschlechterung, als hauptsächlich relevant betrachtet.

Die Analysen zur mittleren Veränderung (ANCOVA und MMRM) werden als unterstützende Analysen betrachtet.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (klinisch signifikante Abnahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt 09. Mai 2014, PRO-Population)

Studie GO28141 (coBRIM)	Cobimetinib+ Vemurafenib N=211	Placebo+ Vemurafenib N=209	Behandlungseffekt		
	Responder n (%)	Responder n (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert <sup>b</sup>	RR [95%-KI] <sup>c</sup> p-Wert <sup>d</sup>	OR [95%-KI] <sup>e</sup> OR [95%-KI] <sup>a</sup> ARD [95%-KI] <sup>c</sup>
Globaler Gesundheits- status	117 (55,5)	124 (59,3)	0,83 [0,64; 1,07] 0,1488	0,93 [0,79; 1,10] 0,4218	0,85 [0,58; 1,26] 0,86 [0,58; 1,26] -0,04 [-0,13; 0,06]
Rollenfunktion	140 (66,4)	135 (64,6)	0,94 [0,74; 1,20] 0,6446	1,03 [0,89; 1,18] 0,7050	1,08 [0,72; 1,62] 1,06 [0,71; 1,59] 0,02 [-0,07; 0,11]
Körperliche Funktion	99 (46,9)	114 (54,5)	0,71 [0,54; 0,93] 0,0150	0,86 [0,71; 1,04] 0,1193	0,74 [0,50; 1,08] 0,72 [0,49; 1,06] -0,08 [-0,17; 0,02]
Emotionale Funktion	87 (41,2)	85 (40,7)	0,90 [0,67; 1,22] 0,5080	1,01 [0,81; 1,28] 0,9067	1,02 [0,69; 1,51] 1,03 [0,70; 1,52] 0,01 [-0,09; 0,10]
Kognitive Funktion	108 (51,2)	106 (50,7)	0,93 [0,71; 1,22] 0,5920	1,01 [0,84; 1,22] 0,9237	1,02 [0,69; 1,49] 1,00 [0,68; 1,47] 0,00 [-0,09; 0,10]

Studie GO28141 (coBRIM)	Cobimetinib+ Vemurafenib N=211	Placebo+ Vemurafenib N=209	Behandlungseffekt		
			Responder n (%)	Responder n (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert <sup>b</sup>
Soziale Funktion	116 (55,0)	127 (60,8)	0,78 [0,60; 1,00] 0,0487	0,90 [0,77; 1,07] 0,2305	0,79 [0,53; 1,16] 0,78 [0,53; 1,15] -0,06 [-0,15; 0,04]
<sup>a</sup> stratifizierte Analyse (geografische Region und Grad der Metastasierung)					
<sup>b</sup> Log-Rank Test					
<sup>c</sup> nicht-adjustierte Analyse					
<sup>d</sup> Wald Test					
ARD: Absolute Risikodifferenz, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko					

Die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung der Funktionskalen (entsprechend einer Abnahme der Scores um  $\geq 10$  Punkte) zeigt hinsichtlich der sozialen Funktion einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Cobi+Vem (HR [95%-KI]: 0,78 [0,60; 1,00], p=0,0487; RR [95%-KI]: 0,90 [0,77; 1,07], p=0,2305). Zusätzlich dazu zeigt sich hinsichtlich des Items körperliche Funktion in der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cobi+Vem (HR [95%-KI]: 0,71 [0,54; 0,93], p=0,0150; RR [95%-KI]: 0,86 [0,71; 1,04], p=0,1193).

Tabelle 4-48: Ergebnisse für die Zeit bis zur Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionskalen des EORTC QLQ-C30 (klinisch signifikante Zunahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt 09. Mai 2014, PRO-Population)

Studie GO28141 (coBRIM)	Cobimetinib+ Vemurafenib N=211	Placebo+ Vemurafenib N=209	Behandlungseffekt		
			Responder n (%)	Responder n (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert <sup>b</sup>
Globaler Gesundheitsstatus	74 (35,1)	76 (36,4)	0,95 [0,69; 1,31] 0,7435	0,96 [0,75; 1,25] 0,7823	0,95 [0,63; 1,41] 0,96 [0,65; 1,44] -0,01 [-0,10; 0,08]
Rollenfunktion	70 (33,2)	62 (29,7)	1,14 [0,81; 1,61] 0,4358	1,12 [0,84; 1,48] 0,4391	1,18 [0,78; 1,78] 1,19 [0,79; 1,80] 0,04 [-0,05; 0,12]
Körperliche Funktion	65 (30,8)	54 (25,8)	1,20 [0,84; 1,73] 0,3274	1,19 [0,88; 1,62] 0,2600	1,28 [0,83; 1,96] 1,30 [0,85; 2,00] 0,05 [-0,04; 0,14]

Studie GO28141 (coBRIM)	Cobimetinib+ Vemurafenib N=211	Placebo+ Vemurafenib N=209	Behandlungseffekt		
			Responder n (%)	Responder n (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert <sup>b</sup>
Emotionale Funktion	111 (52,6)	104 (49,8)	1,08 [0,82; 1,42] 0,5642	1,06 [0,88; 1,27] 0,5599	1,12 [0,76; 1,64] 1,11 [0,76; 1,63] 0,03 [-0,07; 0,12]
Kognitive Funktion	68 (32,2)	60 (28,7)	1,16 [0,82; 1,64] 0,4046	1,12 [0,84; 1,50] 0,4340	1,18 [0,78; 1,79] 1,20 [0,79; 1,83] 0,04 [-0,05; 0,12]
Soziale Funktion	88 (41,7)	66 (31,6)	1,42 [1,03; 1,96] 0,0307	1,32 [1,02; 1,71] 0,0328	1,55 [1,04; 2,31] 1,60 [1,07; 2,39] 0,10 [0,01; 0,19]
<sup>a</sup> stratifizierte Analyse (geografische Region und Grad der Metastasierung) <sup>b</sup> Log-Rank Test <sup>c</sup> nicht-adjustierte Analyse <sup>d</sup> Wald Test ARD: Absolute Risikodifferenz, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko					

In der Analyse der Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen (entsprechend einer Zunahme der Scores um  $\geq 10$  Punkte) zeigt sich für den Großteil der Items kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Allerdings besteht hinsichtlich der sozialen Funktion ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Cobi+Vem (HR [95%-KI]: 1,42 [1,03; 1,96], p=0,0307; RR [95%-KI]: 1,32 [1,02; 1,71], p=0,0328).

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-49: Ergebnisse für die Scores zu Baseline und Veränderung der Scores des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen von Baseline zu Zyklus 8 Tag 1 anhand des EORTC QLQ-C30 aus RCT (ANCOVA) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt 09. Mai 2014, PRO-Population)

Studie GO28141 (coBRIM)	Cobimetinib+Vemurafenib				Placebo+Vemurafenib				Behandlungseffekt MWD <sup>b</sup> [95%-KI], p-Wert
	N	MW (STD)	N	Veränderung MW <sup>a</sup> (SE)	N	MW (STD)	N	Veränderung MW <sup>a</sup> (SE)	
<b>Ausgangswerte zu Baseline und Veränderung von Baseline zu Zyklus 8 Tag 1</b>									
Globaler Gesundheitsstatus	204	66,79 (21,39)	78	-2,87 (2,08)	202	68,07 (22,92)	49	-4,31 (2,49)	1,44 [-4,66; 7,55], 0,6431
Rollenfunktion	204	78,76 (26,28)	78	-3,55 (2,64)	202	77,89 (28,71)	49	-5,92 (3,16)	2,37 [-5,38; 10,13], 0,5487
Körperliche Funktion	204	82,65 (19,75)	78	-0,85 (1,66)	202	82,74 (20,81)	49	-6,74 (1,96)	5,88 [1,09; 10,67], 0,0161
Emotionale Funktion	204	71,77 (23,46)	78	6,55 (1,89)	202	73,27 (21,33)	49	0,98 (2,26)	5,57 [0,03; 11,11], 0,0489
Kognitive Funktion	204	87,99 (17,94)	78	-4,07 (1,68)	202	88,78 (15,79)	49	-1,66 (1,99)	-2,41 [-7,27; 2,46], 0,3317
Soziale Funktion	204	77,53 (25,95)	78	1,59 (2,42)	202	80,28 (26,55)	49	-1,44 (2,89)	3,03 [-4,05; 10,11], 0,4017
<sup>a</sup> Veränderung der LS Means adjustiert für Stratifikationsfaktoren geografische Region und Grad der Metastasierung <sup>b</sup> Differenz der LS Means adjustiert für Stratifikationsfaktoren geografische Region und Grad der Metastasierung KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, SE: Standardfehler, STD: Standardabweichung									

Hinsichtlich der Funktionsskala körperliche Funktion zeigt sich anhand der Veränderungen des EORTC QLQ-C30 von Baseline zu Zyklus 8 Tag 1 in der Behandlungsgruppe Cobi+Vem eine Verschlechterung um -0,85 und in der Behandlungsgruppe von Plc+Vem eine Verschlechterung um -6,74. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant ( $p=0,0161$ ) zugunsten von Cobi+Vem.

Hinsichtlich der Funktionsskala emotionale Funktion zeigt sich anhand der Veränderungen des EORTC QLQ-C30 von Baseline zu Zyklus 8 Tag 1 in der Behandlungsgruppe Cobi+Vem eine Verbesserung um 6,55 und in der Behandlungsgruppe von Plc+Vem eine Verbesserung um 0,98. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant ( $p=0,0489$ ) zugunsten von Cobi+Vem.

Anhand der restlichen Funktionsskalen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Veränderungen von Baseline zu allen weiteren Zeitpunkten bis Zyklus 8 sind in Modul 5 hinterlegt. Abbildung 13, Abbildung 14 und Abbildung 15 zeigen den Verlauf der mittleren Veränderung für den globalen Gesundheitsstatus sowie für die Funktionsskalen soziale Funktion und körperliche Funktion.

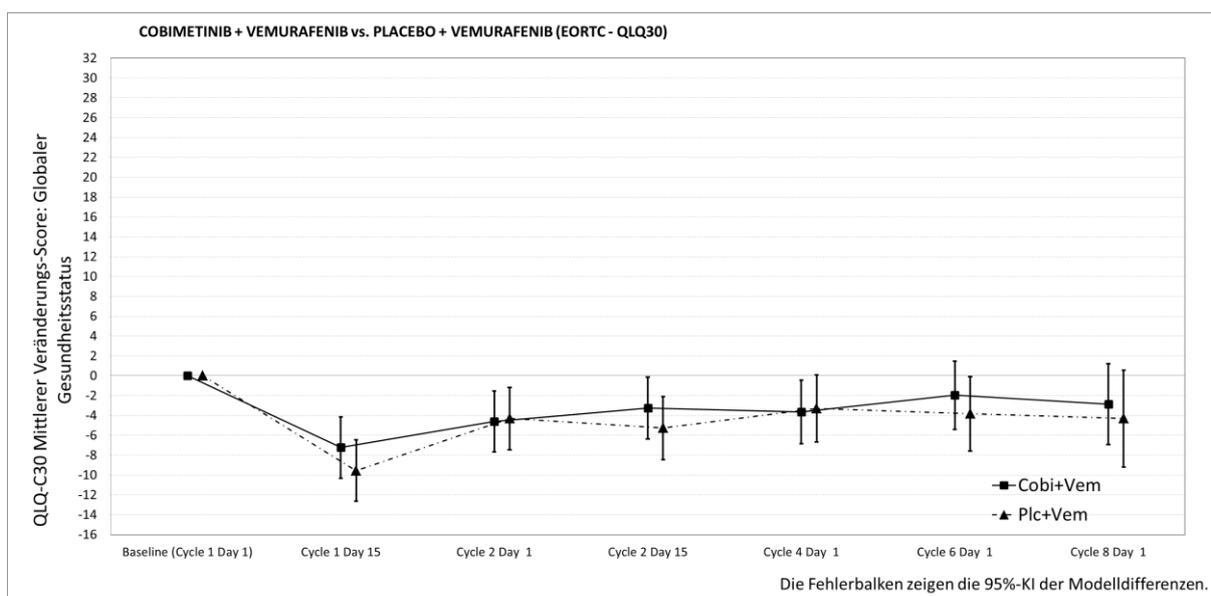


Abbildung 13: Mittlere Veränderung des globalen Gesundheitsstatus

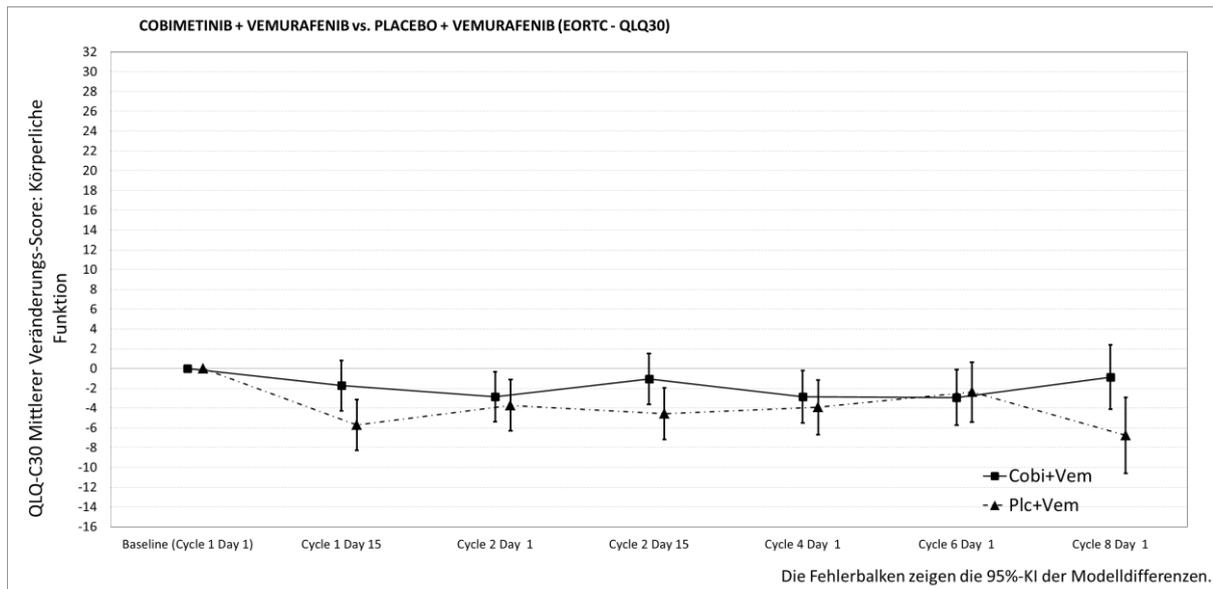


Abbildung 14: Mittlere Veränderung der Funktionsskala körperliche Funktion

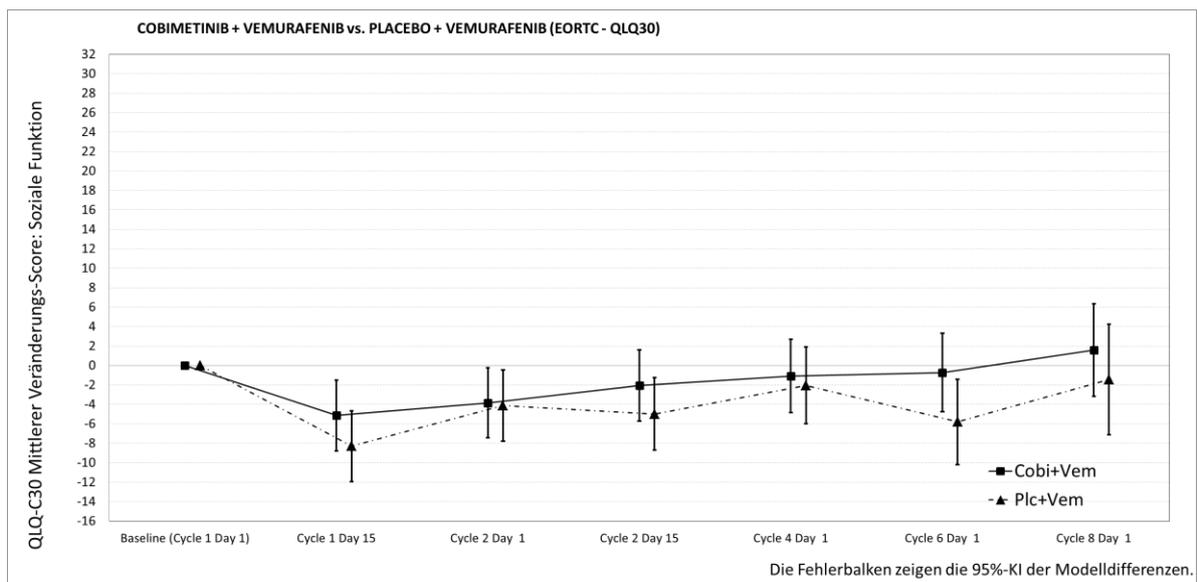


Abbildung 15: Mittlere Veränderung der Funktionsskala soziale Funktion

Tabelle 4-50: Ergebnisse für die Veränderung der Scores des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen von Baseline zu Zyklus 8 Tag 1 anhand des EORTC QLQ-C30 aus RCT (MMRM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt 09. Mai 2014, PRO-Population)

Studie GO28141 (coBRIM)	Cobimetinib+Vemurafenib		Placebo+Vemurafenib		Behandlungseffekt  MWD <sup>b</sup> [95%-KI] p-Wert
	N	Veränderung MW <sup>a</sup> (SE)	N	Veränderung MW <sup>a</sup> (SE)	
<b>Veränderung von Baseline zu Zyklus 8 Tag 1</b>					
Globaler Gesundheitsstatus	202	-3,93 (1,26)	200	-5,09 (1,29)	1,16 [-1,84; 4,16], 0,4468
Rollenfunktion	202	-6,29 (1,59)	200	-8,78 (1,64)	2,48 [-1,32; 6,29], 0,1996
Körperliche Funktion	202	-2,04 (1,09)	200	-4,50 (1,11)	2,45 [-0,13; 5,03], 0,0627
Emotionale Funktion	202	3,90 (1,16)	200	2,60 (1,19)	1,30 [-1,46; 4,07], 0,3533
Kognitive Funktion	202	-3,22 (1,07)	200	-2,74 (1,10)	-0,47 [-3,03; 2,08], 0,7153
Soziale Funktion	202	-1,87 (1,50)	202	-4,45(1,53)	2,57 [-1,00; 6,14], 0,1574
<sup>a</sup> Veränderung der LS Means adjustiert für Stratifikationsfaktoren geografische Region und Grad der Metastasierung					
<sup>b</sup> Differenz der LS Means adjustiert für Stratifikationsfaktoren geografische Region und Grad der Metastasierung					
KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, SE: Standardfehler, STD: Standardabweichung					

Hinsichtlich des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Cobi+Vem vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Da die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext für die zugrundeliegende Studienpopulation gezeigt werden konnte (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), sind die Ergebnisse zum Endpunkt EORTC QLQ-C30 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der VAS des EQ-5D – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der

Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-51: Operationalisierung von EQ-5D

Studie	Operationalisierung
GO28141 (coBRIM)	<p>Der EQ-5D ist ein patientenberichtetes generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands von Patienten.</p> <p>Der Fragebogen umfasst folgende fünf Dimensionen: Mobilität, Selbstsorge, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/ körperliche Beschwerden und Angst/ Depression. Anhand einer visuellen Analogskala (EQ-Visual Analogue Scale [VAS]) können die Patienten ihren Gesundheitsstatus auf einer 100 Punkte-Skala von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitsstatus) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitsstatus) bewerten.</p> <p>Folgende Analyse wird dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gesundheitsstatus basierend auf VAS</li> </ul> <p>Der EQ-5D wird für Patienten evaluiert, die mindestens einen Wert zu und nach Baseline aufweisen, so dass Scores berechenbar sind.</p>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GO28141 (coBRIM)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der Fragebogen EQ-5D wurde in der Studie zur ökonomischen Modellierung eingeschlossen. Es war geplant diesen Fragebogen nicht in den Interimbericht einzuschließen, sondern ihn in einem separaten Bericht darzustellen.

Der Fragebogen war am ersten Tag des ersten Zyklus vor der ersten Einnahme der Studienbehandlung, jeweils an Tag 1 der Zyklen 2, 4, 6, 8 etc., zur letzten Untersuchung am Ende der Behandlung und vier und zwölf Wochen nach Ende der Behandlung von den Patienten auszufüllen. Dabei sollte das Ausfüllen des Fragebogens am Tag der Untersuchung jeweils vor den weiteren Studien-bezogenen Untersuchungen stattfinden.

Der Gesundheitsstatus basierend auf VAS wird im Rahmen der Nutzenbewertung analysiert.

Zur VAS wird eine ANCOVA-Analyse zur Veränderung des Scores ab Baseline bis Zyklus 8 Tag 1 sowie eine MMRM-Analyse zur Veränderung des Scores ab Baseline bis Zyklus 8 Tag 1 dargestellt. Für die Analysen wird dies nicht über diesen Zyklus hinaus weiterverfolgt, da zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 09. Mai 2014 nur wenige Patienten eine Behandlung über diesen Zeitpunkt hinaus erhalten haben, so dass ein statistisches Model nicht mehr aussagekräftig erschien.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D werden Daten zum ersten Datenschnitt am 09. Mai 2014 dargestellt.

Der Anteil der Patienten, die eine Bewertung des EQ-5D VAS zu den einzelnen Visiten aufwiesen, ist in Tabelle 4-53 dargestellt. Die Anzahl der Patienten mit nicht-fehlendem EQ-5D VAS-Wert wurde hier für Baseline in Relation zur ITT-Population gesetzt. Für alle Zyklen nach Baseline wurde die Anzahl der Patienten mit nicht-fehlendem EQ-5D VAS-Wert in Relation zur Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch behandelten Patienten gesetzt.

Tabelle 4-53: Anteil der Patienten mit Bewertung des EQ-5D VAS

Zeitpunkt	Cobimetinib+ Vemurafenib N=247	Patienten mit nicht- fehlender EQ-5D VAS Bewertung	Placebo+ Vemurafenib N=248	Patienten mit nicht- fehlender EQ-5D VAS Bewertung
	Patienten in der Studie n (%)		Patienten in der Studie n (%)	
Vor Krankheitsprogression				
Baseline	247 (100)	219 (88,7)	248 (100,0)	213 (85,9)
Zyklus 1 Tag 1	231 (93,5)	208 (90,0)	242 (97,6)	201 (83,1)
Zyklus 2 Tag 1	210 (85,0)	180 (85,7)	207 (83,5)	161 (77,8)
Zyklus 4 Tag 1	175 (70,9)	139 (79,4)	146 (58,9)	115 (78,8)
Zyklus 6 Tag 1	108 (43,7)	87 (80,6)	79 (31,9)	55 (69,6)
EQ-5D VAS: EuroQol Group visuelle Analogskala				

Es wird die PRO-Population verwendet; diese wurde im CSR für die Analyse der patientenberichteten Fragebögen definiert, um eine einheitliche Population zu erhalten. Diese besteht aus allen Patienten, die in mindestens einem PRO-Fragebogen (EORTC QLQ-C30

oder EQ-5D) eine Beurteilung zu Baseline und zumindest eine Beurteilung bei einer späteren Visite hatten.

Die Rücklaufquoten auf die ITT-Population entsprechen den Anforderungen von  $\geq 70\%$ , einzige Ausnahme ist Zyklus 8 Tag 1 im Plc+Vem-Arm mit einer Rücklaufquote von 69,6% (Tabelle 4-53).

Das ITT-Prinzip kann hier somit als adäquat umgesetzt angesehen werden.

Die Patienten und Endpunkterheber waren verblindet. Es handelt sich um unabhängige patientenberichtete Angaben ohne Verzerrung.

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als niedrig bewertet.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

**Datenschnitt 09. Mai 2014**

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-54: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (Baseline und Veränderung von Baseline zu Zyklus 8 Tag 1) anhand der VAS des EQ-5D aus RCT (ANCOVA) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt 09. Mai 2014, PRO-Population)

Studie GO28141 (coBRIM)	Cobimetinib+Vemurafenib				Placebo+Vemurafenib				Behandlungseffekt MWD <sup>b</sup> [95%-KI], p-Wert
	N	MW (STD)	N	Veränderung MW <sup>a</sup> (SE)	N	MW (STD)	N	Veränderung MW <sup>a</sup> (SE)	
<b>Ausgangswerte zu Baseline und Veränderung von Baseline zu Zyklus 8 Tag 1</b>									
Gesundheitsstatus basierend auf VAS	211	71,82 (20,29)	82	-0,69 (1,77)	209	72,75 (20,18)	49	-4,64 (2,14)	3,95 [-1,21; 9,11], 0,1334
<sup>a</sup> Veränderung der LS Means adjustiert für Stratifikationsfaktoren geografische Region und Grad der Metastasierung <sup>b</sup> Differenz der LS Means adjustiert für Stratifikationsfaktoren geografische Region und Grad der Metastasierung KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, SE: Standardfehler, STD: Standardabweichung, VAS: Visuelle Analogskala									

Der Utility Score (EQ-5D self classifier) aller Patienten wurde unter Verwendung der UK-Präferenzwerte berechnet. Die Scores Nutzen (EQ-5D-3L) und Nutzen (OHE 2014 Value Set) sind im Modul 5 hinterlegt.

Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der VAS des EQ-5D (Veränderung von Baseline zu Zyklus 8 Tag 1, ANCOVA) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Veränderungen von Baseline zu allen weiteren Zeitpunkten bis Zyklus 8 sind in Modul 5 hinterlegt.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität (Baseline und Veränderung von Baseline zu Zyklus 8 Tag 1) anhand der VAS des EQ-5D aus RCT (MMRM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt 09. Mai 2014, PRO-Population)

Studie GO28141 (coBRIM)	Cobimetinib+Vemurafenib		Placebo+Vemurafenib		Behandlungseffekt MWD <sup>b</sup> [95%-KI], p-Wert
	N	Veränderung MW <sup>a</sup> (SE)	N	Veränderung MW <sup>a</sup> (SE)	
<b>Veränderung von Baseline zu Zyklus 8 Tag 1</b>					
Gesundheitsstatus basierend auf VAS	203	-0,38 (1,21)	196	-3,36 (1,27)	2,98 [0,07; 5,89], 0,0448
<sup>a</sup> Veränderung der LS Means adjustiert für Stratifikationsfaktoren geografische Region und Grad der Metastasierung <sup>b</sup> Differenz der LS Means adjustiert für Stratifikationsfaktoren geografische Region und Grad der Metastasierung KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, SE: Standardfehler, STD: Standardabweichung, VAS: Visuelle Analogskala					

Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der VAS des EQ-5D (Veränderung von Baseline zu Zyklus 8 Tag 1; MMRM) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,0448) zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Cobi+Vem.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Cobi+Vem vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Da die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext für die zugrundeliegende Studienpopulation gezeigt werden konnte (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), sind die Ergebnisse zum Endpunkt VAS des EQ-5D auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.1.7 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen

wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-56: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignissen

Studie	Operationalisierung
GO28141 (coBRIM)	<p>Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA Version 16.1 [80]) kodiert. Die Daten zu den unerwünschten Ereignissen wurden nach Häufigkeit und nach NCI-CTCAE-Grad, Version 4.0 [81], dargestellt. Patienten, bei denen dasselbe Ereignis mehr als einmal auftrat, wurden bei der Berechnung der Häufigkeiten nur einmal mit dem höchsten NCI-CTCAE-Grad gezählt.</p> <p>Die folgenden Informationen zur Safety werden zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Jegliche unerwünschten Ereignisse</li> <li>- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>- Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> inkl. der separaten Darstellung der CTCAE-Grad 3, 4 und 5</li> <li>- Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führten</li> <li>- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse gemäß Studienprotokoll, weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse und häufigste unerwünschte Ereignisse (bei <math>\geq 20\%</math> der Patienten in einem der Behandlungsarme), sortiert nach Systemorganklassen: <ul style="list-style-type: none"> <li>o Fatigue (Erschöpfung)</li> <li>o Pyrexie (Fieber)</li> <li>o Diarrhoe (Durchfall)</li> <li>o Nausea (Übelkeit)</li> <li>o Vomiting (Erbrechen)</li> <li>o Verminderter Appetit</li> <li>o Pneumonitis</li> <li>o Infektionen</li> <li>o Anämie</li> <li>o Hämorrhagien (Blutungen)</li> <li>o Thrombozytopenie</li> <li>o Erhöhungen in Leberfunktionsabnormitäten vom CTCAE-Grad <math>\geq 3</math></li> <li>o Erhöhung der Kreatin-Phosphokinase im Serum vom CTCAE-Grad <math>\geq 3</math></li> <li>o Erhöhte Kreatin-Phosphokinase im Serum</li> <li>o Erhöhte ALT</li> <li>o Erhöhte AST</li> <li>o Retinalvenenverschluss</li> <li>o Netzhautablösung oder zentrale seröse Retinopathie</li> <li>o Photosensitivität vom CTCAE-Grad <math>\geq 3</math></li> </ul> </li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Photosensitivitätsreaktionen</li> <li>○ Rash/Exanthem (Hautausschlag) vom CTCAE-Grad <math>\geq 3</math></li> <li>○ Rash/Exanthem (Hautausschlag)</li> <li>○ Alopezie (Haarausfall)</li> <li>○ Hyperkeratose</li> <li>○ Kutane primäre Malignitäten</li> <li>○ Nicht-kutanes Neoplasma</li> <li>○ Kardiale Ereignisse/LVEF-Reduktion vom CTCAE-Grad <math>\geq 2</math></li> <li>○ QTc-Intervall-Verlängerung vom CTCAE-Grad <math>\geq 3</math></li> <li>○ Hypertension</li> <li>○ Arthralgie</li> <li>○ Hyperglykämie/neuer Beginn eines Diabetes</li> <li>○ Hypersensitivität</li> </ul>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
GO28141 (coBRIM)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Zur Erfassung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse wurde auf bestimmte Gruppierungen aus der Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)-Kodierung zurückgegriffen. Eine Übersicht welche Gruppierungen verwendet wurden ist in Tabelle 4-58 gegeben. Es wurde in der GO28141-Studie (coBRIM) eine Vielzahl an unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse erfasst, da diese sowohl für Cobimetinib als auch für Vemurafenib galten. Die im Studienprotokoll definierten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse waren: Erhöhungen in Leberfunktionsabnormalitäten vom CTCAE-Grad  $\geq 3$ , Retinalvenenverschluss, Netzhautablösung oder zentrale seröse Retinopathie,

Photosensitivität vom CTCAE-Grad  $\geq 3$ , Rash/Exanthem (Hautausschlag) vom CTCAE-Grad  $\geq 3$ , kutane primäre Malignitäten, kardiale Ereignisse/ LVEF-Reduktion vom CTCAE-Grad  $\geq 2$  und QTc-Intervall-Verlängerung vom CTCAE-Grad  $\geq 3$ . Als weitere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse waren definiert: Diarrhoe (Durchfall), Pneumonitis, Infektionen, Anämie, Hämorrhagien (Blutungen), Thrombozytopenie, Erhöhung der Kreatin-Phosphokinase im Serum vom CTCAE-Grad  $\geq 3$ , Hypertension, Hyperglykämie/neuer Beginn eines Diabetes und Hypersensitivität.

Ophthalmologische Untersuchungen waren im Studienprotokoll beim Screening und am Tag 1 des zweiten Zyklus vorgesehen, dann am Tag 1 jedes dritten Zyklus bis Zyklus 11, anschließend am Tag 1 jedes vierten Zyklus bis Zyklus 23 und in der Folge am Tag 1 jedes sechsten Zyklus sowie bei Beendigung der Studienbehandlung. Die Untersuchungen umfassten eine Sehschärfebestimmung, Augeninnendruckmessung, Augenhintergrundspiegelung und optische Kohärenztomografie.

Die LVEF war im Studienprotokoll zu den gleichen Zeitpunkten wie die ophthalmologischen Untersuchungen vorgesehen. Die Untersuchungen erfolgten mittels Echokardiografie oder mUGA (multi-gated acquisition).

Tabelle 4-58: Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse von Interesse

Endpunkt	Verwendete PT-Gruppen gemäß MedDRA-Kodierung
Retinalvenenverschluss	Gruppe von MedDRA PTs: <u>Roche Standard AEGT Retinal Vein Occlusion 22 Jul 2013</u> Angiogram retina abnormal, Blindness unilateral, Macular ischaemia, Retinal infarction, Retinal ischaemia, Retinal oedema, Retinal toxicity, Retinal vascular disorder, Retinal vascular occlusion, Retinal vascular thrombosis, Retinal vein occlusion, Retinal vein thrombosis, Retinogram abnormal, Venous stasis retinopathy
Netzhautablösung oder zentrale seröse Retinopathie	Gruppe von MedDRA PTs: <u>Roche Standard AEGT Retinal pigment epithelium detachment 22 Jul 2013</u> Chorioretinal disorder, Chorioretinopathy, Detachment of macular retinal pigment epithelium, Detachment of retinal pigment epithelium, Macular fibrosis, Macular oedema, Retinal detachment, Retinal disorder, Retinal pigment epithelial tear, Retinal tear, Retinopathy, Scleral buckling surgery
Photosensitivität vom CTCAE-Grad $\geq 3$	HLT Photosensitivity and photodermatosis conditions
Kardiale Ereignisse/LVEF-Reduktion vom CTCAE-Grad $\geq 2$	SMQ Cardiomyopathy (narrow)
Erhöhungen in Leberfunktionsabnormitäten vom CTCAE-Grad $\geq 3$	SMQ Liver related investigations, signs and symptoms (wide)
QTc-Intervall-Verlängerung vom CTCAE-Grad $\geq 3$	SMQ Torsades de pointes/QTc prolongation (wide)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Verwendete PT-Gruppen gemäß MedDRA-Kodierung
Kutane primäre Malignitäten (umfasst Plattenepithelkarzinome, Keratoakanthome, Basalzellkarzinom [neue primäre Melanome])	HLGT Skin neoplasms malignant and unspecified
Rash/Exanthem (Hautausschlag) vom CTCAE-Grad $\geq 3$	Gruppe von MedDRA PTs: <u>Combined Cobimetinib-specific AEGT Rash 07 Oct 2013 and Zelboraf-specific AEGT Rash 02 Nov 2010</u> Acne, Acne conglobata, Acne cosmetica, Acne cystic, Acne fulminans, Acne infantile, Acne occupational, Acne pustular, Acne varioliformis, Application site acne, Chloracne, Dermatitis acneiform, Iodo acne, Mechanical acne, Oil acne, Eyelid folliculitis, Folliculitis, Furuncle, Rash follicular, Rash pustular, Dermatitis, Dermatitis allergic, Dermatitis bullous, Dermatitis exfoliative, Drug eruption, Erythema, Exfoliative rash, Generalised erythema, Rash, Rash erythematous, Rash generalised, Rash macular, Rash maculo-papular, Rash maculovesicular, Rash morbilliform, Rash papular, Rash papulosquamous, Rash pruritic, Rash vesicular, Toxic skin eruption
Erhöhung der Kreatin-Phosphokinase im Serum vom CTCAE-Grad $\geq 3$	SMQ Rhabdomyolysis/myopathy (narrow) and HLT Skeletal and cardiac muscle analyses
Hämorrhagien (Blutungen)	SMQ Hemorrhages (narrow)
Pneumonitis	SMQ Interstitial lung disease (narrow)
Infektionen	SOC Infections and infestations
Hypertension	SMQ Hypertension (narrow)
Hyperglykämie/neuer Beginn eines Diabetes	SMQ Hyperglycemia/New onset diabetes (narrow)
Hypersensitivität	Gruppe von MedDRA PTs: <u>Roche Standard AEGT Anaphylaxis and Hypersensitivity 28 Jul 2009</u> Anaphylactic reaction, Anaphylactic shock, Anaphylactic transfusion reaction, Anaphylactoid reaction, Anaphylactoid shock, Application site hypersensitivity, Catheter site hypersensitivity, Circulatory collapse, Documented hypersensitivity to administered drug, Drug hypersensitivity, First use syndrome, Human seminal plasma hypersensitivity, Hypersensitivity, Implant site hypersensitivity, Infusion site hypersensitivity, Injection site hypersensitivity, Kounis syndrome, Shock, Type I hypersensitivity, Type II hypersensitivity, Type IV hypersensitivity reaction, Vaccination site hypersensitivity
Anämie	PT Anaemia
Thrombozytopenie	PT Thrombocytopenia
Häufigste unerwünschte Ereignisse	jeweils als PT
AEGT: Adverse Event Grouped Terms, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, HLGT: High level group term, HLT: High level term, LVEF: Links ventrikuläre Ejektionsfraktion, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Affairs, PT: Preferred Term, QTc-Intervall: Korrigiertes QT Intervall, SMQ: Standardized MedDRA Query, SOC: System Organ Class	

Für diesen Endpunkt werden Daten zu folgenden Datenschnitt dargestellt:

- 19. September 2014

Die Daten für den Datenschnitt vom 09. Mai 2014 sind innerhalb von Modul 5 im CSR und weiteren Zusatzanalysen hinterlegt.

Die vollständige Auswertung erfolgte durch die Safety-Population als „as treated“. D. h. sowohl die Analysen der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses als auch die Analysen zu den rohen Inzidenzen werden basierend auf allen Patienten aus der Safety-Population durchgeführt. Daraus ergeben sich teilweise Inkonsistenzen zu dem Vorgehen im CSR, in welchem mediane Dauern bis zu einem Ereignis basierend auf Patienten mit Ereignis angegeben werden.

Acht Patienten, die in den Plc+Vem-Arm randomisiert wurden, wurden in der Analyse zum Datenschnitt am 09. Mai 2014 im Cobi+Vem-Arm berücksichtigt, da für diese Patienten angegeben wurde, dass sie eine temporäre Cobimetinib-Behandlung erhalten haben. Erst später stellte sich heraus, dass sieben dieser acht Patienten zu keiner Zeit Cobimetinib eingenommen haben. Dementsprechend wurden sie in der Safety-Analyse zum zulassungsgeforderten Datenschnitt (19. September 2014) gemäß ihrer tatsächlichen Behandlung eingeordnet. Die Safety-Population zum zulassungsgeforderten Datenschnitt besteht somit aus 247 Cobi+Vem-Patienten und 246 Plc+Vem-Patienten.

Da es sich bei der Studie GO28141 (coBRIM) um eine doppelblinde Studie handelt, waren sowohl die Patienten als auch die Behandler verblindet.

Zwar wurde nur ein Teil der unerwünschten Ereignisse von Interesse als solche präspezifiziert, jedoch wurden im Laufe der Studie weitere unerwünschte Ereignisse aufgrund ihrer Häufigkeit oder ihres Zusammenhangs mit einer Wirkstoffklasse betrachtet. Da dies eine übliche Vorgehensweise ist, ist nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung auszugehen. Des Weiteren wurden Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht und Ethnie geplant. Im Interimbericht wurden Subgruppen nach Alter, Geschlecht und BRAF-Mutationsstatus dargestellt.

Unerwünschte Ereignisse wurden ab Beginn der Behandlung bis 28 Tage nach Beendigung der Studienbehandlung oder bis zum Beginn einer Folgetherapie erfasst.

Die mediane Behandlungsdauer liegt zum 2. Datenschnitt (19. September 2014) bei 172,5 (Plc) bzw. 175 (Vem) Tagen im Plc+Vem-Arm und bei 267 (Cobi) bzw. 279 (Vem) Tagen im Cobi+Vem-Arm. Auch das mediane PFS der beiden Arme (als Approximation der Behandlungsdauer) weicht zum 2. Datenschnitt voneinander ab; dieses liegt zum 2. Datenschnitt bei 12,3 bzw. 7,2 Monaten. Aufgrund der längeren Behandlungsdauer im Cobi+Vem-Arm im Vergleich zum Plc+Vem-Arm werden für Aussagen über Behandlungsunterschiede primär Analysen zur Zeit bis zum ersten Ereignis verwendet. Diese werden auch zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Ergänzend werden die rohen Inzidenzen der beiden Behandlungsarme verglichen; aufgrund der unterschiedlichen

Behandlungsdauern in den beiden Armen ist hier jedoch von verzerrten Ergebnissen auszugehen. Zur Adjustierung für Bindungen wurde die Breslow-Methode verwendet.

Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren liegen nicht vor.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse als niedrig eingestuft.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

### Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Gesamtrate unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, Datenschnitt 19. September 2014, Studie GO28141 [coBRIM])

Studie GO28141 (coBRIM) Endpunkt	Cobimetinib+ Vemurafenib N=247	Placebo+ Vemurafenib N=246	Behandlungseffekt	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup> OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	244 (98,8)	240 (97,6)	1,11 [0,93; 1,33] 0,2121	1,01 [0,99; 1,04], 0,3108 2,03 [0,50; 8,22] 0,01 [-0,01; 0,04]
<sup>a</sup> Log-Rank Test				
<sup>b</sup> Wald Test				
ARD: Absolute Risikodifferenz, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko				

In Studie GO28141 (coBRIM) traten bis zum Datenschnitt am 19. September 2014 bei 244 (98,8%) Patienten der Cobi+Vem-Gruppe und bei 240 (97,6%) Patienten der Plc+Vem-Gruppe unerwünschte Ereignisse jeglicher Art auf.

Das HR [95%-KI] liegt bei 1,11 [0,93; 1,33] mit p=0,2121, was keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zeigt. Auch der Vergleich der rohen Inzidenzen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,01 [0,99; 1,04], p=0,3108).

Die klinische Relevanz der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ist heterogen. Minimal beeinträchtigende Ereignisse werden gleichermaßen erfasst wie solche, die patientenrelevant sind, da sie die Alltagsgestaltung der Patienten erheblich kompromittieren. Diese Heterogenität wird durch den zusammenfassenden Endpunkt der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse nicht differenziert abgebildet. Liegt die Inzidenz unerwünschter Ereignisse in

onkologischen Indikationen aufgrund der Morbiditäts-assoziierten unerwünschten Ereignisse und der Schwere des Krankheitsbildes bei nahezu 100% besitzt der komparative Vergleich der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse keine Aussagekraft.

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-60: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, Datenschnitt 19. September 2014, Studie GO28141 [coBRIM])

Studie GO28141 (coBRIM) Endpunkt	Cobimetinib+ Vemurafenib N=247	Placebo+ Vemurafenib N=246	Behandlungseffekt	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup> OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	85 (34,4)	64 (26,0)	1,27 [0,91; 1,75] 0,1542	1,32 [1,01; 1,74], 0,0439 1,49 [1,01; 2,20] 0,08 [0,00; 0,16]
<sup>a</sup> Log-Rank Test				
<sup>b</sup> Wald Test				
ARD: Absolute Risikodifferenz, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko				

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bis zum Datenschnitt am 19. September 2014 bei 85 (34,4%) Patienten der Cobi+Vem-Gruppe und bei 64 (26,0%) Patienten der Plc+Vem-Gruppe auf.

Das HR [95%-KI] liegt bei 1,27 [0,91; 1,75] mit p=0,1542 und zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen. Der Vergleich der rohen Inzidenzen zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,32 [1,01; 1,74], p=0,0439) zuungunsten der Behandlung mit Cobi+Vem.

Die häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse im Cobi+Vem-Arm waren Pyrexie (Fieber) (2,8%), Dehydration (Austrocknung) (2,0%) sowie Rash/Exanthem (Hautausschlag), Netzhautablösung und Pneumonie (Lungenentzündung) mit jeweils 1,6%. Die häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse im Plc+Vem-Arm waren Pyrexie (Fieber), Pneumonie (Lungenentzündung), Keratoakanthom, Pleuraerguss und Perikarderguss mit jeweils 1,2%.

Mit 34,4% ist die Inzidenz der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse im Cobi+Vem-Therapiearm für die hochwirksame onkologische Therapie des metastasierten Melanoms mit einer bislang infausten Prognose als erwartet einzustufen. In der relevanten Analyse zur Zeit bis zum ersten Ereignis liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den

Behandlungen vor. Viele der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse waren Morbiditäts-assoziierte unerwünschte Ereignisse. Insgesamt trat unter Cobi+Vem kein spezifisches schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis bei mehr als 2,8% der Patienten auf. Die am häufigsten im Cobi+Vem Studienarm aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, bei denen ein Zusammenhang zur Studienmedikation bestand, sind bekannte Nebenwirkungen der Therapie des metastasierten Melanoms mit BRAF- und MEK-Inhibitoren. Sie lassen sich durch die Wirkmechanismen der Kombinationspartner erklären [82]. Insgesamt haben die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse keinen Einfluss auf das komparative Nutzen/Risiko-Profil von Cobi+Vem gegenüber der Vemurafenib-Monotherapie.

### Unerwünschte Ereignisse des CTCAE-Grades $\geq 3$ sowie Grad 3, 4 und 5 getrennt

Tabelle 4-61: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse des CTCAE-Grades  $\geq 3$  sowie Grad 3, 4 und 5 getrennt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, Datenschnitt 19. September 2014, Studie GO28141 [coBRIM])

Studie GO28141 (coBRIM) Endpunkt	Cobimetinib+ Vemurafenib N=247	Placebo+ Vemurafenib N=246	Behandlungseffekt	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup> OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad $\geq 3$	176 (71,3)	146 (59,3)	1,30 [1,04; 1,61] 0,0191	1,20 [1,05; 1,37], 0,0059 1,70 [1,17; 2,47] 0,12 [0,04; 0,20]
Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 3	134 (54,3)	121 (49,2)	1,11 [0,87; 1,42] 0,3906	1,10 [0,93; 1,31], 0,2614 1,23 [0,86; 1,74] 0,05 [-0,04; 0,14]
Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 4	37 (15,0)	22 (8,9)	1,63 [0,96; 2,77] 0,0676	1,68 [1,02; 2,75], 0,0420 1,79 [1,02; 3,14] 0,06 [0,00; 0,12]
Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 5	5 (2,0)	3 (1,2)	1,44 [0,34; 6,06] 0,6167	1,66 [0,40; 6,87], 0,4844 1,67 [0,40; 7,08] 0,01 [-0,01; 0,03]
<sup>a</sup> Log-Rank Test				
<sup>b</sup> Wald Test				
ARD: Absolute Risikodifferenz, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko				

Bis zum Datenschnitt am 19. September 2014 wurden bei 176 (71,3%) Patienten im Cobi+Vem-Arm und bei 146 (59,3%) Patienten im Plc+Vem-Arm unerwünschte Ereignisse des CTCAE-Grades  $\geq 3$  beobachtet.

Die Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Cobi+Vem (HR [95%-KI]: 1,30 [1,04; 1,61],  $p=0,0191$ ). Auch im Vergleich der rohen Inzidenzen ist ein statistisch signifikanter Unterschied zu beobachten (RR [95%-KI]: 1,20 [1,05; 1,37],  $p=0,0059$ ).

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse vom CTCAE-Grad  $\geq 3$ , welche im Cobi+Vem-Arm häufiger berichtet wurden als im Plc+Vem-Arm ( $\geq 2\%$  Unterschied), waren Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT)-Erhöhung (13,0% vs. 10,2%) sowie ALT-Erhöhung (11,3% vs. 6,1%) und Erhöhung der Kreatin-Phosphokinase im Serum (11,3% vs. 0%). Die häufigsten unerwünschten Ereignisse vom CTCAE-Grad  $\geq 3$ , welche im Plc+Vem-Arm häufiger berichtet wurden, als im Cobi+Vem-Arm, waren das Plattenepithelkarzinom der Haut (12,6% vs. 2,8%) sowie das Keratoakanthom (8,1% vs. 1,2%). Die häufigsten unerwünschten Ereignisse vom CTCAE-Grad  $\geq 3$ , welche im Cobi+Vem-Arm sowie im Plc+Vem-Arm mit einer ähnlichen Häufigkeit ( $< 2\%$  Unterschied) berichtet wurden, waren makulopapulöser Hautausschlag (6,9% vs. 5,3%) sowie Rash/Exanthem (Hautausschlag) (5,3% vs. 5,7%).

Unerwünschte Ereignisse des CTCAE-Grades 3 traten bis zum Datenschnitt am 19. September 2014 bei 134 (54,3%) Patienten im Cobi+Vem-Arm und bei 121 (49,2%) Patienten im Plc+Vem-Arm auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (HR [95%-KI]: 1,11 [0,87; 1,42],  $p=0,3906$ ). Auch das RR zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,10 [0,93; 1,31],  $p=0,2614$ ).

Bis zum Datenschnitt am 19. September 2014 traten bei 37 (15,0%) Patienten im Cobi+Vem-Arm und bei 22 (8,9%) Patienten im Plc+Vem-Arm unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grades 4 auf. Die Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (HR [95%-KI]: 1,63 [0,96; 2,77],  $p=0,0676$ ). Im Vergleich der rohen Inzidenzen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Cobi+Vem (RR [95%-KI]: 1,68 [1,02; 2,75],  $p=0,0420$ ).

Das häufigste unerwünschte Ereignis vom CTCAE-Grad 4 im Cobi+Vem-Arm war eine Erhöhung der Kreatin-Phosphokinase im Serum (3,6%). Da im Vergleichsarm bei keinem der Patienten (0%) eine Erhöhung der Kreatin-Phosphokinase im Serum vom Grad 4 berichtet worden war, lässt sich der numerische Unterschied im Rahmen der Gesamtbetrachtung von Grad 4-Ereignissen zwischen beiden Behandlungsarmen hauptsächlich auf diese Tatsache zurückführen.

Bis zum Datenschnitt am 19. September 2014 traten unerwünschte Ereignisse des CTCAE-Grades 5 bei fünf (2,0%) Patienten im Cobi+Vem-Arm und bei drei (1,2%) Patienten im Plc+Vem-Arm auf. Der Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (HR [95%-KI]: 1,44 [0,34; 6,06],  $p=0,6167$ ). Auch das RR zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (RR [95%-KI]: 1,66 [0,40; 6,87],  $p=0,4844$ ).

Die fünf CTCAE-Grad 5 Ereignisse im Cobi+Vem-Arm waren: Tod, Herzstillstand, Koma, Clostridium difficile-Kolitis und Pneumonie. Nur die Clostridium difficile-Kolitis wurde als Therapie-assoziiert eingestuft. Die drei CTCAE-Grad 5 Ereignisse im Plc+Vem-Arm waren Herzversagen, Atelektase und Lungenembolie.

Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  traten häufiger im Cobi+Vem-Studienarm auf. Dies zeigt sowohl die Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses als auch der Vergleich der rohen Inzidenzen. Insgesamt war die Inzidenz der unerwünschten Ereignisse vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  für die hoch wirksame onkologische Therapie, wie sie die Cobi+Vem-Kombinationstherapie darstellt, nicht überraschend [82]. Viele der unerwünschten Ereignisse vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  stellen Morbiditäts-assoziierte unerwünschte Ereignisse dar. Die Therapie-assoziierten unerwünschten Ereignisse lassen sich durch den klassenspezifischen Wirkmechanismus der Kombinationspartner erklären. Sie sind durch den behandelnden Arzt leicht zu diagnostizieren und symptomatisch gut behandelbar. Der Großteil der unerwünschten Ereignisse vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  wurde als nicht schwerwiegend eingestuft. Sie traten zu Beginn der Behandlung, meistens innerhalb des ersten Behandlungszyklus auf und waren in der Regel reversibel.

Spezifische Therapie-assoziierte unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad  $\geq 3$ , die unter Cobi+Vem häufiger auftraten, waren vor allem erhöhte Laborparameter. Unter Plc+Vem traten häufiger Hauttoxizitäten wie das Plattenepithelkarzinom der Haut auf. Diese qualitativ unterschiedliche Verteilung der unerwünschten Ereignisse ist typisch für BRAF-Inhibition und die Kombination der BRAF- mit MEK-Inhibitoren. Das auf den ersten Blick überraschende Ergebnis der Überlegenheit der dualen BRAF- und MEK-Inhibitor-Therapie in Bezug auf die Hauttoxizitäten ist biologisch erklärbar. Die erhöhte Rate von sekundären Hautmalignitäten durch BRAF-Inhibitor-Monotherapie wird verursacht durch eine BRAF-Inhibitor-induzierte Proliferation von Zellen mit sekundären Mutationen, hervorgerufen durch eine „paradoxe“ Aktivierung des MAPK-Signalwegs [83]. Diese paradoxe Aktivierung des MAPK-Signalwegs wird gehemmt durch MEK-Inhibition. Dieser positive Effekt von MEK-Inhibition in Bezug auf Sekundärmalignitäten durch BRAF-Inhibition wird auch für die mutant-Ras induzierte Leukämie und das mutant-K-Ras induzierte Kolonkarzinom postuliert [82, 84, 85].

Auf das komparative Nutzen/Risiko-Profil Cobi+Vem vs. Plc+Vem haben die unerwünschten Ereignisse vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  keinen Einfluss, wenn neben der Quantität vor allem die Qualität der Ereignisse berücksichtigt wird.

**Therapieabbrüche von Vem und/oder Cobi/Plc aufgrund unerwünschter Ereignisse**

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Therapieabbrüche von Vem und/oder Cobi/Plc aufgrund unerwünschter Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, Datenschnitt 19. September 2014, Studie GO28141 [coBRIM])

Studie GO28141 (coBRIM) Endpunkt	Cobimetinib+ Vemurafenib N=247	Placebo+ Vemurafenib N=246	Behandlungseffekt	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup> OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
Therapieabbrüche von Vem <b>und</b> Cobi/Plc aufgrund unerwünschter Ereignisse	37 (15,0)	20 (8,1)	1,71 [0,99; 2,94] 0,0521	1,84 [1,10; 3,08], 0,0199 1,99 [1,12; 3,54] 0,07 [0,01; 0,12]
Therapie- abbrüche von Vem aufgrund unerwünschter Ereignisse	39 (15,8)	24 (9,8)	1,48 [0,89; 2,47] 0,1263	1,62 [1,00; 2,61], 0,0478 1,73 [1,01; 2,98] 0,06 [0,00; 0,12]
Therapie- abbrüche von Cobi/Plc aufgrund unerwünschter Ereignisse	47 (19,0)	24 (9,8)	1,86 [1,13; 3,04] 0,0124	1,95 [1,23; 3,09], 0,0043 2,17 [1,28; 3,68] 0,09 [0,03; 0,15]
<sup>a</sup> Log-Rank Test				
<sup>b</sup> Wald Test				
ARD: Absolute Risikodifferenz, Cobi: Cobimetinib, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten, OR: Odds Ratio, Plc: Placebo, RR: Relatives Risiko, Vem: Vemurafenib				

Bis zum Datenschnitt am 19. September 2014 brachen 37 (15,0%) Patienten im Cobi+Vem-Arm und 20 (8,1%) Patienten im Plc+Vem-Arm die vollständige Therapie (Vem und Cobi/Plc) aufgrund unerwünschter Ereignisse vorzeitig ab.

Die Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (HR [95%-KI]: 1,71 [0,99; 2,94], p=0,0521). Im Vergleich der rohen Inzidenzen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Cobi+Vem (RR [95%-KI]: 1,84 [1,10; 3,08], p=0,0199).

Bis zum Datenschnitt am 19. September 2014 brachen 15,8% der Patienten im Cobi+Vem-Arm und 9,8% der Patienten im Plc+Vem-Arm Vemurafenib vorzeitig aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab. Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist in der Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 1,48 [0,89; 2,47], p=0,1263). Der Vergleich der rohen Inzidenzen

zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Cobi+Vem (RR [95%-KI]: 1,62 [1,00; 2,61], p=0,0478).

Bis zum Datenschnitt am 19. September 2014 brachen 19,0% der Patienten im Cobi+Vem-Arm und 9,8% der Patienten im Plc+Vem-Arm Cobimetinib bzw. Placebo vorzeitig aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab. Sowohl bei der Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses (HR [95%-KI]: 1,86 [1,13; 3,04], p=0,0124) als auch beim Vergleich der rohen Inzidenzen (RR [95%-KI]: 1,96 [1,23; 3,09], p=0,0043) ist der Unterschied statistisch signifikant zuungunsten der Behandlung mit Cobi+Vem.

Zum zweiten Datenschnitt am 19. September 2014 besteht hinsichtlich unerwünschter Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch der gesamten Studienmedikation führten, in der relevanten Analyse (Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Die am häufigsten genannten Gründe (jeweils 1%-2%) für den Abbruch der Kombinationstherapie Cobi+Vem waren erhöhte Laborwerte, Rash/Exanthem (Hautausschlag) und die zentrale seröse Retinopathie sowie Pyrexie (Fieber). Viele der charakteristischen BRAF- und MEK-Inhibitor Nebenwirkungen sind „neu“ im Vergleich zu den bekannten Nebenwirkungen der bisherigen Therapien, mit denen das metastasierte Melanom bislang behandelt wurde. Im Gegensatz z. B. zur zytotoxischen Chemotherapie sind die unter BRAF- und MEK-Inhibition auftretenden Nebenwirkungen in der Regel nicht lebensbedrohlich oder tödlich. Einfache Algorithmen zur Behandlung der Nebenwirkungen der BRAF- und MEK-Inhibitoren sind kürzlich entwickelt worden, um unnötige Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen zukünftig möglichst zu vermeiden [82]. Therapieabbrüche werden mit wachsender klinischer Erfahrung mit BRAF- und MEK-Inhibitoren einen immer geringeren Einfluss auf das Nutzen/Risiko-Profil der Kombination Cobi+Vem haben.

### **Unerwünschte Ereignisse: Fatigue (Erschöpfung), Pyrexie (Fieber)**

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse Fatigue (Erschöpfung), Pyrexie (Fieber) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, Datenschnitt 19. September 2014, Studie GO28141 [coBRIM])

Studie GO28141 (coBRIM) Endpunkt	Cobimetinib+ Vemurafenib N=247	Placebo+ Vemurafenib N=246	Behandlungseffekt	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup> OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
Fatigue (Erschöpfung)	85 (34,4)	80 (32,5)	1,06 [0,78; 1,44] 0,7147	1,06 [0,82; 1,36], 0,6562 1,09 [0,75; 1,58] 0,02 [-0,06; 0,10]

Studie GO28141 (coBRIM) Endpunkt	Cobimetinib+ Vemurafenib N=247	Placebo+ Vemurafenib N=246	Behandlungseffekt	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup> OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
Pyrexie (Fieber)	69 (27,9)	56 (22,8)	1,18 [0,83; 1,68] 0,3567	1,23 [0,90; 1,67], 0,1886 1,32 [0,88; 1,98] 0,05 [-0,02; 0,13]
<sup>a</sup> Log-Rank Test				
<sup>b</sup> Wald Test				
ARD: Absolute Risikodifferenz, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko				

### Fatigue (Erschöpfung)

Fatigue (Erschöpfung) trat bis zum Datenschnitt am 19. September 2014 bei 85 (34,4%) Cobi+Vem-Patienten und bei 80 (32,5%) Plc+Vem-Patienten auf.

Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist in der Analyse der Zeit bis zum ersten Ereignis nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 1,06 [0,78; 1,44], p=0,7147). Auch im Vergleich der rohen Inzidenzen ist der Behandlungsunterschied nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,06 [0,82; 1,36], p=0,6562).

Fatigue (Erschöpfung) trat in beiden Therapiearmen etwa gleich häufig auf. Ein Einfluss auf das komparative Nutzen/Risiko-Verhältnis bestand nicht.

### Pyrexie (Fieber)

Bis zum Datenschnitt am 19. September 2014 trat Pyrexie (Fieber) bei 69 (27,9%) Cobi+Vem-Patienten und bei 56 (22,8%) Plc+Vem-Patienten auf.

Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist in der Analyse der Zeit bis zum ersten Ereignis nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 1,18 [0,83; 1,68], p=0,3567). Auch im Vergleich der rohen Inzidenzen ist der Behandlungsunterschied nicht statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,23 [0,90; 1,67], p=0,1886).

Pyrexie (Fieber) trat in beiden Therapiearmen etwa gleich häufig auf. Ein Einfluss auf das komparative Nutzen/Risiko-Verhältnis bestand nicht. Pyrexie (Fieber) ist eine bekannte Nebenwirkung unter einer Therapie von BRAF- und MEK-Inhibitoren [82] und steht im Zusammenhang mit der Hemmung der MAP-Kinase (Extrazellulär signalregulierte Kinase [ERK]1/2) [86]. Auch unter einer Vemurafenib-Monotherapie kommt es sehr häufig zur Pyrexie (Fieber) [2]. Die Symptome sind hier für einen BRAF-Inhibitor am wenigsten stark ausgeprägt [82].

### Unerwünschte Ereignisse: Diarrhoe (Durchfall), Nausea (Übelkeit), Vomiting (Erbrechen), verminderter Appetit

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse Diarrhoe (Durchfall), Nausea (Übelkeit), Vomiting (Erbrechen), verminderter Appetit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, Datenschnitt 19. September 2014, Studie GO28141 [coBRIM])

Studie GO28141 (coBRIM) Endpunkt	Cobimetinib+ Vemurafenib N=247	Placebo+ Vemurafenib N=246	Behandlungseffekt	
			Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
Diarrhoe (Durchfall)	148 (59,9)	76 (30,9)	2,60 [1,97; 3,44] <0,0001	1,94 [1,57; 2,40], <0,0001 3,34 [2,31; 4,85] 0,29 [0,21; 0,37]
Nausea (Übelkeit)	102 (41,3)	62 (25,2)	1,80 [1,31; 2,47] 0,0002	1,64 [1,26; 2,13], 0,0002 2,09 [1,42; 3,06] 0,16 [0,08; 0,24]
Vomiting (Erbrechen)	60 (24,3)	31 (12,6)	2,03 [1,32; 3,13] 0,0011	1,93 [1,30; 2,86], 0,0012 2,23 [1,38; 3,58] 0,12 [0,05; 0,18]
Verminderter Appetit	46/247 (18,6)	50/246 (20,3)	0,90 [0,61; 1,35] 0,6233	0,92 [0,64; 1,31], 0,6335 0,90 [0,57; 1,40] -0,02 [-0,09; 0,05]
<sup>a</sup> Log-Rank Test <sup>b</sup> Wald Test ARD: Absolute Risikodifferenz, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko				

#### Diarrhoe (Durchfall)

Diarrhoe (Durchfall) war eines der häufigsten Ereignisse in der Studie GO28141 (coBRIM) und trat bis zum Datenschnitt am 19. September 2014 bei 148 (59,9%) Cobi+Vem-Patienten und 76 (30,9%) Plc+Vem-Patienten auf.

Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist in der Analyse der Zeit bis zum ersten Ereignis statistisch signifikant zuungunsten von Cobi+Vem (HR [95%-KI]: 2,60 [1,97; 3,44], p<0,0001). Dies zeigt auch der Vergleich der rohen Inzidenzen (RR [95%-KI]: 1,94 [1,57; 2,40], p<0,0001).

Im Cobi+Vem-Arm trat bei 16 Patienten (6,5%) Diarrhoe (Durchfall) vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  auf, bei drei Patienten (1,2%) wurde Diarrhoe (Durchfall) als schwerwiegendes Ereignis berichtet. Im Vergleichsarm wurden zwei Fälle (0,8%) von Diarrhoe (Durchfall) Grad  $\geq 3$  berichtet.

Gastrointestinale Nebenwirkungen wie die Diarrhoe (Durchfall) sind bekannte und erwartete Nebenwirkungen von Cobimetinib [87]. Diarrhoe (Durchfall) stellt einen Klasseneffekt der BRAF- und MEK-Inhibitoren dar. Die meisten Ereignisse waren vom CTCAE-Grad 1 oder 2. Bei Patienten, die die Kombinationstherapie erhielten, trat Diarrhoe (Durchfall) gegenüber der Vergleichstherapie signifikant häufiger auf und setzte auch signifikant früher ein. Mit Ausnahme eines Patienten im Plc+Vem-Arm führten diese Ereignisse nicht zu einem dauerhaften Abbruch der Studienbehandlung und konnten mit üblichen Antidiarrhoetika behandelt werden, eine Dosisanpassung der Studienmedikation war in der Regel nicht notwendig.

Diarrhoe (Durchfall), insbesondere der CTCAE-Grade 3 und 4 stellt für den Patienten eine bedeutsame und aus Patientensicht unangenehme Nebenwirkung dar, jedoch hat sie aufgrund der guten Behandelbarkeit kaum einen Einfluss auf die Durchführung der Therapie.

### **Nausea (Übelkeit)**

Ebenfalls eines der häufigsten Ereignisse war Nausea (Übelkeit). Bis zum Datenschnitt am 19. September 2014 trat bei 102 (41,3%) Cobi+Vem-Patienten und bei 62 (25,2%) Plc+Vem-Patienten Nausea (Übelkeit) auf.

Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist in der Analyse der Zeit bis zum ersten Ereignis statistisch signifikant zuungunsten von Cobi+Vem (HR [95%-KI]: 1,80 [1,31; 2,47],  $p=0,0002$ ). Der Vergleich der rohen Inzidenzen zeigt ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied (RR [95%-KI]: 1,64 [1,26; 2,13],  $p=0,0002$ ).

Auch Nausea (Übelkeit) ist eine bekannte und erwartete Nebenwirkung von Cobimetinib. Sie stellt einen Klasseneffekt von BRAF- und MEK-Inhibitoren dar [82, 88]. Mehr als 96% der Ereignisse waren in beiden Studienarmen vom CTCAE-Grad 1 oder 2 und ließen sich durch eine medikamentöse Therapie positiv beeinflussen. In Anbetracht der guten Behandelbarkeit hatte sie kaum einen Einfluss auf die Durchführung der Therapie.

### **Vomiting (Erbrechen)**

Bis zum Datenschnitt am 19. September 2014 trat Vomiting (Erbrechen) bei 60 (24,3%) Cobi+Vem-Patienten und bei 31 (12,6%) Plc+Vem-Patienten auf.

Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist in der Analyse der Zeit bis zum ersten Ereignis statistisch signifikant zuungunsten von Cobi+Vem (HR [95%-KI]: 2,03 [1,32; 3,13],  $p=0,0011$ ). Im Vergleich der rohen Inzidenzen besteht ebenfalls dieser statistisch signifikante Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,93 [1,30; 2,86],  $p=0,0012$ ).

Auch Vomiting (Erbrechen) ist eine erwartete Nebenwirkung von Cobimetinib. Sie stellt einen Klasseneffekt der BRAF- und MEK-Inhibitoren dar [82]. Die meisten Ereignisse waren vom CTCAE-Grad 1 oder 2. Vomiting (Erbrechen) lässt sich durch eine antiemetische Therapie positiv beeinflussen. In Anbetracht der Schwere der Grunderkrankung des metastasierten Melanoms und der guten Behandelbarkeit hatte sie kaum einen Einfluss auf die Durchführung der Therapie.

### Verminderter Appetit

Verminderter Appetit trat bis zum Datenschnitt am 19. September 2014 bei 46 (18,6%) Cobi+Vem-Patienten und bei 50 (20,3%) Plc+Vem-Patienten auf.

Die Analyse der Zeit bis zum ersten Ereignis zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (HR [95%-KI]: 0,90 [0,61; 1,35], p=0,6233). Dies zeigt auch der Vergleich der rohen Inzidenzen (RR [95%-KI]: 0,92 [0,64; 1,31], p=0,6335).

Wegen der statistisch nicht unterschiedlichen Verteilung der Ereignisse hat verminderter Appetit keinen Einfluss auf das komparative Nutzen/Risiko-Verhältnis von Cobi+Vem vs. Plc+Vem.

### Unerwünschte Ereignisse: Pneumonitis, Infektionen

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse Pneumonitis, Infektionen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, Datenschnitt 19. September 2014, Studie GO28141 [coBRIM])

Studie GO28141 (coBRIM) Endpunkt	Cobimetinib+ Vemurafenib N=247	Placebo+ Vemurafenib N=246	Behandlungseffekt	
			HR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup> OR [95%-KI] Peto-OR [95%-KI] <sup>c</sup> ARD [95%-KI]
Pneumonitis	4 (1,6)	1 (0,4)	3,51 [0,39; 31,56] 0,2315	3,98 [0,45; 35,39], 0,2148 4,03 [0,45; 36,34] 3,34 [0,57; 19,41] <sup>c</sup> 0,01 [-0,01; 0,03]
Infektionen	115 (46,6)	97 (39,4)	1,13 [0,86; 1,48] 0,3861	1,18 [0,96; 1,45], 0,1113 1,34 [0,94; 1,91] 0,07 [-0,02; 0,16]

<sup>a</sup> Log-Rank Test  
<sup>b</sup> Wald Test  
<sup>c</sup> Darstellung des Peto-OR nur, wenn Zahl der Patienten mit Ereignis ≤1% in einem der Behandlungsarme  
ARD: Absolute Risikodifferenz, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko

### Pneumonitis

Bei vier (1,6%) Patienten im Cobi+Vem-Arm und bei einem (0,4%) Patienten im Plc+Vem-Arm wurden bis zum Datenschnitt am 19. September 2014 Ereignisse von Pneumonitis beobachtet.

Der Behandlungsunterschied in der Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses ist nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 3,51 [0,39; 31,56],  $p=0,2315$ ). Der Vergleich der rohen Inzidenzen zeigt ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 3,98 [0,45; 35,39],  $p=0,2148$ ). Auch das Peto-Odds Ratio [OR] zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen (Peto-OR [95%-KI]: 3,34 [0,57; 19,41]).

In keinem der beiden Studienarme traten Ereignisse vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  auf. Im Cobi+Vem-Arm wurden zwei Fälle von Pneumonitis vom Studienarzt als schwerwiegende Ereignisse eingestuft. Eines dieser Ereignisse konnte durch Steroid-Gabe erfolgreich behandelt werden, im zweiten Fall blieb die aufgetretene Pneumonitis weiterhin bestehen und wurde durch den Studienarzt in kausalen Zusammenhang mit der Kombinationstherapie gebracht. In beiden Fällen wurde die Kombinationstherapie temporär unterbrochen, anschließend jedoch für sechs weitere Zyklen wieder aufgenommen. Lediglich in einem Fall von Pneumonitis wurde die Kombinationstherapie abgebrochen.

Pneumonitis ist eine seltene und bekannte Nebenwirkung der Therapie mit MEK-Inhibitoren [82]. Sie stellt einen Klasseneffekt dar. Auch in der Studie GO28141 (coBRIM) traten Einzelfälle von Pneumonitis auf. Eine Pneumonitis stellt, wenn sie auftritt, ein Therapierisiko der Behandlung des metastasierten Melanoms durch BRAF- und MEK-Inhibitoren dar, welches behandelbar ist. In den meisten Fällen heilt sie unter Beibehaltung der Kombinationstherapie komplikationslos aus [82]. Aufgrund der geringen Fallzahlen kann eine Bewertung in Bezug auf das komparative Nutzen/Risiko-Profil von Cobi+Vem vs. Plc+Vem nicht durchgeführt werden.

### **Infektionen**

Bis zum Datenschnitt am 19. September 2014 traten bei 115 (46,6%) Patienten aus dem Cobi+Vem-Arm und bei 97 (39,4%) Patienten aus dem Plc+Vem-Arm Infektionen auf.

Der Behandlungsunterschied in der Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses ist nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 1,13 [0,86; 1,48],  $p=0,3861$ ), was auch der Vergleich der rohen Inzidenzen zeigt (RR [95%-KI]: 1,18 [0,96; 1,45],  $p=0,1113$ ).

Die aufgetretenen Ereignisse verteilten sich bezüglich ihrer Art und Genese gleichmäßig zwischen beiden Studienarmen. Eine Überprüfung der Laborergebnisse zeigte keinen Hinweis auf einen Einfluss der Kombinationsbehandlung auf die Leukozytenzahl.

Infektionen traten in beiden Therapiearmen etwa gleich häufig auf. Ein Einfluss auf das komparative Nutzen/Risiko-Verhältnis bestand nicht. Bis auf die Follikulitis, die unter der Therapie von Vemurafenib beschrieben worden ist [89], besteht kein direkter Zusammenhang mit der BRAF- oder MEK-Inhibition.

**Unerwünschte Ereignisse: Anämie, Hämorrhagie (Blutungen), Thrombozytopenie**

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse Anämie, Hämorrhagien (Blutungen), Thrombozytopenie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, Datenschnitt 19. September 2014, Studie GO28141 [coBRIM])

Studie GO28141 (coBRIM) Endpunkt	Cobimetinib+ Vemurafenib N=247	Placebo+ Vemurafenib N=246	Behandlungseffekt	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup> OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
Anämie	32 (13,0)	20 (8,1)	1,51 [0,86; 2,65] 0,1431	1,59 [0,94; 2,71], 0,0849 1,68 [0,93; 3,03] 0,05 [-0,01; 0,10]
Hämorrhagien (Blutungen)	32 (13,0)	18 (7,3)	1,56 [0,88; 2,79] 0,1263	1,77 [1,02; 3,07], 0,0417 1,89 [1,03; 3,46] 0,06 [0,00; 0,11]
Thrombozytopenie	10 (4,0)	3 (1,2)	3,26 [0,90; 11,85] 0,0576	3,32 [0,92; 11,92], 0,0658 3,42 [0,93; 12,57] 0,03 [0,00; 0,06]
<sup>a</sup> Log-Rank Test <sup>b</sup> Wald Test ARD: Absolute Risikodifferenz, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko				

**Anämie**

Bis zum Datenschnitt am 19. September 2014 traten bei 32 (13,0%) Cobi+Vem-Patienten und bei 20 (8,1%) Plc+Vem-Patienten Anämien auf.

Der Behandlungsunterschied in der Analyse der Zeit bis zur ersten Anämie ist nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 1,51 [0,86; 2,65], p=0,1431). Auch im Vergleich der rohen Inzidenzen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,59 [0,94; 2,71], p=0,0849).

Anämien traten in beiden Therapiearmen auf. Im Cobi+Vem-Arm waren sie numerisch etwas häufiger. Es besteht ein Zusammenhang zwischen dem MAP-Kinase (ERK1/2)-Signalweg und der Wirkung von Erythropoietin [90]. Daher ist das Auftreten von Anämien unter der Cobimetinib-Therapie nicht unerwartet [82]. Anämien hatten keine medizinische Bedeutung bei der Durchführung der Studie. Ein Einfluss auf das komparative Nutzen/Risiko-Verhältnis bestand nicht.

**Hämorrhagien (Blutungen)**

Bis zum Datenschnitt am 19. September 2014 traten bei 32 (13,0%) Cobi+Vem-Patienten und bei 18 (7,3%) Plc+Vem-Patienten Hämorrhagien (Blutungen) auf.

Die Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (HR [95%-KI]: 1,56 [0,88; 2,79],  $p=0,1263$ ). Der Vergleich der rohen Inzidenzen zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Cobi+Vem (RR [95%-KI]: 1,77 [1,02; 3,07],  $p=0,0417$ )

Die Studienmedikation wurde bei vier Patienten im Cobi+Vem-Arm aufgrund hämorrhagischer Ereignisse unterbrochen, es kam es jedoch nicht zum Therapieabbruch.

Blutungsereignisse wurden häufiger im Cobi+Vem-Arm berichtet als im Plc+Vem-Arm (alle Typen and Grade: 13,0% vs. 7,3%). Die Mehrzahl der Ereignisse in beiden Therapiearmen war von CTCAE-Grad 1 oder 2 und nicht schwerwiegend. In keinem der aufgetretenen Fälle kam es aufgrund der Ereignisse zum Therapieabbruch. In der Regel heilen diese Ereignisse folgenlos aus. Tumorblutungen aufgrund von Umbauprozessen des Tumors stellen häufig eine Ursache der Hämorrhagien (Blutungen) dar. Auch besitzt die MEK-Inhibition eine Bedeutung bei der Entstehung von Hämorrhagien (Blutungen) [91]. Diese Ereignisse sind bekannte Nebenwirkungen bei der Behandlung mit BRAF- und MEK-Inhibitoren [82].

### **Thrombozytopenie**

Bis zum Datenschnitt am 19. September 2014 traten bei zehn (4,0%) Cobi+Vem-Patienten und drei (1,2%) Plc+Vem-Patienten Thrombozytopenien auf.

Die Analyse der Zeit bis zum ersten Ereignis zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (HR [95%-KI]: 3,26 [0,90; 11,85],  $p=0,0576$ ). Dies zeigt sich auch im Vergleich der rohen Inzidenzen (RR [95%-KI]: 3,32 [0,92; 11,92],  $p=0,0658$ ).

CTCAE-Grad 4 oder 5 traten in beiden Studienarmen nicht auf. Ein Ereignis CTCAE-Grad 3 trat im Cobi+Vem-Therapiearm auf.

Thrombozytopenien traten in beiden Therapiearmen etwa gleich häufig auf. Thrombozytopenien hatten keine medizinische Bedeutung während der Durchführung der Studie. Aufgrund der geringen Fallzahlen kann eine Bewertung in Bezug auf das komparative Nutzen/Risiko-Profil von Cobi+Vem vs. Plc+Vem nicht durchgeführt werden.

**Unerwünschte Ereignisse (Laborparameter): Erhöhungen in Leberfunktionsabnormitäten vom CTCAE-Grad  $\geq 3$ , Erhöhung der Kreatin-Phosphokinase im Serum vom CTCAE-Grad  $\geq 3$ , erhöhte Kreatin-Phosphokinase im Serum, erhöhte ALT, erhöhte AST**

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse (Laborparameter): Erhöhungen in Leberfunktionsabnormitäten vom CTCAE-Grad  $\geq 3$ , Kreatin-Phosphokinase im Serum vom CTCAE-Grad  $\geq 3$ , erhöhte Kreatin-Phosphokinase im Serum, erhöhte ALT, erhöhte AST aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, Datenschnitt 19. September 2014, Studie GO28141 [coBRIM])

Studie GO28141 (coBRIM) Endpunkt	Cobimetinib+ Vemurafenib N=247	Placebo+ Vemurafenib N=246	Behandlungseffekt	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup> OR [95%-KI] Peto-OR [95-KI] <sup>c</sup> ARD [95%-KI]
Erhöhungen in Leberfunktions- abnormitäten vom CTCAE-Grad $\geq 3$	53 (21,5)	36 (14,6)	1,46 [0,96; 2,23] 0,0771	1,47 [1,00; 2,15], 0,0512 1,59 [1,00; 2,54] 0,07 [0,00; 0,14]
Erhöhung der Kreatin- Phosphokinase im Serum vom CTCAE-Grad $\geq 3$	28 (11,3)	1 (0,4)	28,50 [3,88; 209,49] <0,0001	27,89 [3,82; 203,36], 0,0010 31,32 [4,23; 232,14] 7,17 [3,39; 15,18] <sup>c</sup> 0,11 [0,07; 0,15]
Erhöhte Kreatin- Phosphokinase im Serum	80 (32,4)	7 (2,8)	13,03 [6,01; 28,22] <0,0001	11,38 [5,37; 24,15], <0,0001 16,36 [7,37; 36,31] 0,30 [0,23; 0,36]
Erhöhte ALT	61 (24,7)	44 (17,9)	1,41 [0,96; 2,08] 0,0807	1,38 [0,98; 1,95], 0,0669 1,51 [0,97; 2,33] 0,07 [0,00; 0,14]
Erhöhte AST	58 (23,5)	31 (12,6)	1,93 [1,24; 2,98] 0,0026	1,86 [1,25; 2,78], 0,0022 2,13 [1,32; 3,43] 0,11 [0,04; 0,18]
<sup>a</sup> Log-Rank Test <sup>b</sup> Wald Test <sup>c</sup> Darstellung des Peto-OR nur, wenn Zahl der Patienten mit Ereignis $\leq 1\%$ in einem der Behandlungsarme ALT: Alanin-Aminotransferase, ARD: Absolute Risikodifferenz, AST: Aspartat-Aminotransferase, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko				

### **Erhöhungen in Leberfunktionsabnormitäten vom CTCAE-Grad $\geq 3$**

Bei 53 (21,5%) Cobi+Vem-Patienten und 36 (14,6%) Plc+Vem-Patienten traten bis zum Datenschnitt am 19. September 2014 Erhöhungen in Leberfunktionsabnormitäten vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  auf.

Die Analyse zur Zeit bis zum ersten Ereignis zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (HR [95%-KI]: 1,46 [0,96; 2,23],  $p=0,0771$ ). Dies zeigt auch der Vergleich der rohen Inzidenzen (RR [95%-KI]: 1,47 [1,00; 2,15],  $p=0,0512$ ).

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse vom CTCAE-Grad  $\geq 3$ , welche im Cobi+Vem-Arm häufiger berichtet wurden, als im Plc+Vem-Arm ( $\geq 2\%$  Unterschied), waren Erhöhung der GGT (13,0% vs. 10,2%), Erhöhung der ALT (11,3% vs. 6,1%), Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase (AST) (8,5% vs. 2,0%) und Erhöhung der alkalischen Phosphatase (4,0% vs. 1,6%). Die weiteren Erhöhungen der Leberwerte vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  wurden in beiden Armen ähnlich häufig beobachtet.

#### **Erhöhte ALT**

Bis zum Datenschnitt am 19. September 2014 trat erhöhte ALT bei 61 (24,7%) Cobi+Vem-Patienten und bei 44 (17,9%) Plc+Vem-Patienten auf.

Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist in der Analyse der Zeit bis zum ersten Ereignis nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 1,41 [0,96; 2,08],  $p=0,0807$ ). Dies zeigt sich auch im Vergleich der rohen Inzidenzen (RR [95%-KI]: 1,38 [0,98; 1,95],  $p=0,0669$ ).

#### **Erhöhte AST**

Bis zum Datenschnitt am 19. September 2014 trat erhöhte AST bei 58 (23,5%) Cobi+Vem-Patienten und bei 31 (12,6%) Plc+Vem-Patienten auf.

Die Analyse der Zeit bis zum ersten Ereignis zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Cobi+Vem (HR [95%-KI]: 1,93 [1,24; 2,98],  $p=0,0026$ ). Dies zeigt auch der Vergleich der rohen Inzidenzen (RR [95%-KI]: 1,86 [1,25; 2,78],  $p=0,0022$ ).

Erhöhungen der Leberenzyme stellen bekannte Nebenwirkungen der BRAF- und der MEK-Inhibitoren dar. Dies ist unabhängig davon, ob diese als Monotherapie oder als Kombinationstherapie verabreicht werden [82, 92]. Erhöhung der Lebertransaminasen, insbesondere von AST und ALT wurden häufiger bei Patienten beobachtet, die mit der Kombinationstherapie behandelt wurden. Zugleich waren diese unerwünschten Ereignisse unter den häufigsten Gründen für einen Therapieabbruch entweder eines oder beider Studienmedikamente. Etwa die Hälfte der Leberenzym-Erhöhungen waren CTCAE-Grad 1 oder 2. Die übrigen Fälle waren vorwiegend von CTCAE-Grad 3. CTCAE-Grad 4 Ereignisse traten selten auf. CTCAE-Grad 4 GGT-Erhöhungen bzw. CTCAE-Grad 4 ALT-Erhöhungen traten mit jeweils  $n=7$  (2,8%) bzw.  $n=1$  (0,4%) in beiden Therapiearmen gleich häufig auf. CTCAE-Grad 4 AST-Erhöhungen traten mit jeweils  $n=1$  (0,4%) nur im Plc+Vem Therapiearm auf. Fast alle Transaminase-Erhöhungen waren asymptomatisch und traten zu

einem frühen Zeitpunkt während der Behandlung auf, meist im ersten Monat. Der Großteil der Ereignisse war selbstlimitierend und bedurfte keiner Dosisanpassung oder Therapieabbruch. Es gab keinen Hinweis auf bleibende Leberschädigungen. Lediglich ein Studienarzt berichtete in der Studie GO28141 (coBRIM) von einem Patienten mit medikamenteninduzierter Leberschädigung, bei welchem jedoch bereits zu Beginn der Studie Lebermetastasen sowie eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase vorlagen.

Erhöhungen der Leberenzyme lassen sich durch Laboruntersuchungen einfach diagnostizieren und sind entweder selbstlimitierend oder leicht durch Dosismodifikation therapierbar. Diese Ereignisse führen nicht zu dauerhaften Folgeschäden, werden vom Patienten selbst nicht wahrgenommen und haben keinen Einfluss auf das komparative Nutzen/Risiko-Verhältnis. Einfache Algorithmen zur Behandlung der Erhöhungen der Leberenzyme, hervorgerufen durch BRAF- und MEK-Inhibitoren, sind kürzlich entwickelt worden, um unnötige Therapieabbrüche aufgrund der Erhöhungen der Leberenzyme möglichst zu vermeiden [82]. Erhöhungen der Leberenzyme werden mit wachsender klinischer Erfahrung mit BRAF- und MEK-Inhibitoren einen immer geringeren Einfluss auf das Nutzen/Risiko-Profil der Kombination Cobi+Vem haben.

### **Erhöhung der Kreatin-Phosphokinase im Serum vom CTCAE-Grad $\geq 3$**

Bei 28 (11,3%) Cobi+Vem-Patienten und bei einem (0,4%) Plc+Vem-Patienten trat bis zum Datenschnitt am 19. September 2014 mindestens eine Erhöhung der Kreatin-Phosphokinase im Serum vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  auf.

Die Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Cobi+Vem (HR [95%-KI]: 28,50 [3,88; 209,49],  $p < 0,0001$ ). Dies zeigt auch der Vergleich der rohen Inzidenzen (RR [95%-KI]: 27,89 [3,82; 203,36],  $p = 0,0010$ ; Peto-OR [95%-KI]: 7,17 [3,39; 15,18]).

Im Cobi+Vem-Arm traten bei 18 Patienten Events vom CTCAE-Grad 3 auf, bei 10 Patienten traten Events vom CTCAE-Grad 4 auf. Einer dieser Patienten hatte sowohl eine Rhabdomyolyse, als auch eine Erhöhung der Kreatin-Phosphokinase im Serum vom CTCAE-Grad 3. Im Plc+Vem-Arm hingegen trat bei einem Patienten eine Rhabdomyolyse vom CTCAE-Grad 3 mit erhöhter Kreatin-Phosphokinase im Serum vom CTCAE-Grad 3 auf, keiner der Patienten dieses Arms hatte ein Ereignis von CTCAE-Grad 4. In beiden Fällen von Rhabdomyolyse entwickelten die Patienten diese innerhalb der ersten 2-3 Wochen der Studie. Die Dosis der Studienmedikation wurde in beiden Fällen reduziert und die Patienten erholten sich, so dass die Studienmedikation ohne erneutes Auftreten von Rhabdomyolyse fortgesetzt werden konnte. Bei keinem der beiden Patienten mit Rhabdomyolyse kam es zum Auftreten weiterer Komplikationen in diesem Zusammenhang.

Im Cobi+Vem-Arm wurden zwei schwerwiegende Ereignisse berichtet, im Plc+Vem-Arm wurde ein schwerwiegendes Ereignis berichtet. Es handelt sich hierbei um die bereits erwähnten Rhabdomyolysen in beiden Armen, sowie um eine asymptomatische Erhöhung der

Kreatin-Phosphokinase im Cobi+Vem-Arm. Alle diese Ereignisse heilten nach Dosismodifikation folgenlos aus.

### **Erhöhte Kreatin-Phosphokinase im Serum**

Bis zum Datenschnitt am 19. September 2014 trat eine erhöhte Kreatin-Phosphokinase im Serum bei 80 (32,4%) Patienten aus dem Cobi+Vem-Arm und bei sieben (2,8%) Patienten aus dem Plc+Vem-Arm auf.

Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist in der Analyse der Zeit bis zum ersten Ereignis statistisch signifikant zuungunsten von Cobi+Vem (HR [95%-KI]: 13,03 [6,01; 28,22],  $p < 0,0001$ ). Dieses Ergebnis zeigt sich auch im Vergleich der rohen Inzidenzen (RR [95%-KI]: 11,38 [5,37; 24,15],  $p < 0,0001$ ).

Die Erhöhung der Kreatin-Phosphokinase im Serum ist eine bekannte Nebenwirkung der MEK-Inhibitoren und stellt einen Klasseneffekt dar [93]. Der zugrundeliegende Pathomechanismus ist noch nicht endgültig geklärt [94]. Die durch MEK-Inhibition verursachte Rhabdomyolyse kann als Komplikation ein akutes Nierenversagen zur Folge haben. Die im Rahmen der Studie GO28141 (coBRIM) aufgetretenen Fälle von Rhabdomyolyse heilten komplikationslos aus. Durch die Routine-Labordiagnostik im Rahmen einer onkologischen Therapie ist eine Erhöhung der Kreatin-Phosphokinase im Serum leicht zu diagnostizieren und durch Dosismodifikation gut zu beherrschen. Es gibt bislang keinen Hinweis auf irreversible oder dauerhafte Muskel-, Herz- oder Nierentoxizität. Die Erhöhungen der Kreatin-Phosphokinase im Serum werden von den Patienten in der Regel nicht wahrgenommen. Dieser Safety-Endpunkt stellt demnach keinen patientenrelevanten Endpunkt dar und hat keinen Einfluss auf das komparative Nutzen/Risiko-Verhältnis von Cobimetinib.

### Unerwünschte Ereignisse: Retinalvenenverschluss, Netzhautablösung oder zentrale seröse Retinopathie

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse Retinalvenenverschluss, Netzhautablösung oder zentrale seröse Retinopathie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, Datenschnitt 19. September 2014, Studie GO28141 [coBRIM])

Studie GO28141 (coBRIM) Endpunkt	Cobimetinib+ Vemurafenib N=247	Placebo+ Vemurafenib N=246	Behandlungseffekt	
			HR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup> OR [95%-KI] Peto-OR [95%-KI] <sup>c</sup> ARD [95%-KI]
Retinalvenen- verschluss	1 (0,4)	1 (0,4)	0,89 [0,06; 14,29] 0,9332	1,00 [0,06; 15,83], 0,9977 1,00 [0,06; 16,01] 1,00 [0,06; 15,97] <sup>c</sup> 0,00 [-0,01; 0,01]
Netzhautablösung oder zentrale seröse Retinopathie	63 (25,5)	7 (2,8)	9,72 [4,45; 21,23] <0,0001	8,96 [4,19; 19,18], <0,0001 11,69 [5,23; 26,13] 0,23 [0,17; 0,28]
<sup>a</sup> Log-Rank Test <sup>b</sup> Wald Test <sup>c</sup> Darstellung des Peto-OR nur, wenn Zahl der Patienten mit Ereignis ≤1% in einem der Behandlungsarme ARD: Absolute Risikodifferenz, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten, n.b.: Nicht berechenbar, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko				

### Retinalvenenverschluss

In der vorliegenden Studie trat bis zum Datenschnitt am 19. September 2014 bei je einem Patient (jeweils 0,4%) in beiden Behandlungsarmen ein Retinalvenenverschluss auf (Plc+Vem: CTCAE-Grad 1; Cobi+Vem: CTCAE-Grad 3). Die Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (HR [95%-KI]: 0,89 [0,06; 14,29], p=0,9332). Auch im Vergleich der rohen Inzidenzen besteht kein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95%-KI]: 1,00 [0,06; 15,83], p=0,9977; Peto-OR [95%-KI]: 1,00 [0,06; 15,97]).

Retinalvenenverschluss ist ein bekannter Klasseneffekt der BRAF- und MEK-Inhibitoren und stellt eine für den Patienten bedeutsame Nebenwirkung dar. In der vorliegenden Studie trat je ein Ereignis in beiden Behandlungsarmen auf. Wegen der ausgewogenen Verteilung und der geringen Fallzahlen hat der Retinalvenenverschluss keinen Einfluss auf das komparative Nutzen/Risiko-Verhältnis von Cobimetinib.

### **Netzhautablösung oder zentrale seröse Retinopathie**

Bis zum Datenschnitt am 19. September 2014 trat bei 63 (25,5%) Cobi+Vem-Patienten und bei sieben (2,8%) Patienten im Plc+Vem-Arm eine Netzhautablösung oder zentrale seröse Retinopathie auf.

Die Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Cobi+Vem (HR [95%-KI]: 9,72 [4,45; 21,23],  $p < 0,0001$ ). Auch im Vergleich der rohen Inzidenzen besteht dieser statistisch signifikante Unterschied (RR [95%-KI]: 8,96 [4,19; 19,18],  $p < 0,0001$ ).

Das signifikant erhöhte Auftreten der zentralen serösen Retinopathie im Rahmen der Kombinationstherapie im Vergleich zur Vergleichstherapie lässt sich auf den Klasseneffekt der MEK-Inhibitoren zurückführen [95-98]. Der zugrunde liegende Pathomechanismus ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Erste Belege deuten darauf hin, dass der MAPK-Signalweg an der Regulation der „Tight Junctions“ zwischen den retinalen Pigmentepithelzellen beteiligt ist, so dass die MEK-Blockade den Flüssigkeitstransport behindern könnte, was schließlich zu der subretinalen Flüssigkeitsansammlung führt [99]. Die subretinale Flüssigkeitsansammlung ist leicht durch eine augenärztliche Untersuchung zu diagnostizieren [100].

Die zentrale seröse Retinopathie führte in den meisten Fällen nicht zu Änderungen der Studienbehandlung bzw. war mittels Dosismodifikationen behandelbar. Der Großteil der aufgetretenen Retinopathien im Cobi+Vem-Arm war asymptomatisch (CTCAE-Grad 1) oder symptomatisch mit moderater Beeinträchtigung der Sehkraft (CTCAE-Grad 2). Die Mehrheit der Patienten mit seröser Retinopathie behielt ein gutes Sehvermögen.

Bei sechs Patienten im Cobi+Vem-Arm traten Retinopathien vom CTCAE-Grad 3 auf und lediglich bei einem Patienten trat eine Retinopathie vom CTCAE-Grad 4 auf. Bei sechs dieser Patienten war das Sehvermögen zum Zeitpunkt des Datenschnitts wiederhergestellt ( $n=4$ ) oder genesend ( $n=2$ ). Retinopathien stellen für Patienten bedeutsame Nebenwirkungen der Therapie dar, die sicherlich, betrachtet man Grad 3 oder 4 Ereignisse, sehr eindrücklich sind. Diese Retinopathien stellen durch den Wirkmechanismus der Kombination erklärbar, bekannte, leicht zu diagnostizierende und behandelbare Nebenwirkung der Therapie dar, die sich durch Dosismodifikation beeinflussen lassen. Wie auch in der Studie GO28141 (coBRIM) heilen sie in der Regel folgenlos aus. Eine dauerhafte Schädigung des Sehvermögens wurde noch nie berichtet.

**Unerwünschte Ereignisse: Haut (Photosensitivität vom CTCAE-Grad  $\geq 3$ , Photosensitivitätsreaktionen, Rash/Exanthem (Hautausschlag) vom CTCAE-Grad  $\geq 3$ , Rash/Exanthem (Hautausschlag), Alopezie (Haarausfall), Hyperkeratose, kutane primäre Malignitäten)**

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse Photosensitivität vom CTCAE-Grad  $\geq 3$ , Photosensitivitätsreaktionen, Rash/Exanthem (Hautausschlag) vom CTCAE-Grad  $\geq 3$ , Rash/Exanthem (Hautausschlag), Alopezie (Haarausfall), Hyperkeratose, kutane primäre Malignitäten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, Datenschnitt 19. September 2014, Studie GO28141 [coBRIM])

Studie GO28141 (coBRIM) Endpunkt	Cobimetinib+ Vemurafenib N=247	Placebo+ Vemurafenib N=246	Behandlungseffekt	
			HR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup> OR [95%-KI] Peto-OR [95%-KI] <sup>c</sup> ARD [95%-KI]
Photosensitivität vom CTCAE-Grad $\geq 3$	9 (3,6)	0 (0)	n.b. 0,0033	n.b. n.b. 7,61 [2,04; 28,40] <sup>c</sup> n.b.
Photosensitivitäts- reaktionen	82 (33,2)	45 (18,3)	1,84 [1,28; 2,65] 0,0008	1,81 [1,32; 2,49], 0,0002 2,22 [1,46; 3,37] 0,15 [0,07; 0,23]
Rash/Exanthem (Hautausschlag) vom CTCAE-Grad $\geq 3$	40 (16,2)	40 (16,3)	1,01 [0,65; 1,56] 0,9807	1,00 [0,67; 1,49], 0,9842 1,00 [0,62; 1,61] 0,00 [-0,07; 0,06]
Rash/Exanthem (Hautausschlag)	98 (39,7)	94 (38,2)	1,01 [0,76; 1,34] 0,9273	1,04 [0,83; 1,30], 0,7388 1,06 [0,74; 1,53] 0,01 [-0,07; 0,10]
Alopezie (Haarausfall)	37 (15,0)	73 (29,7)	0,41 [0,28; 0,61] <0,0001	0,50 [0,35; 0,72], 0,0002 0,42 [0,27; 0,65] -0,15 [-0,22; -0,07]
Hyperkeratose	27 (10,9)	75 (30,5)	0,28 [0,18; 0,44] <0,0001	0,36 [0,24; 0,54], <0,0001 0,28 [0,17; 0,45] -0,20 [-0,27; -0,13]

Studie GO28141 (coBRIM) Endpunkt	Cobimetinib+ Vemurafenib N=247	Placebo+ Vemurafenib N=246	Behandlungseffekt	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup> OR [95%-KI] Peto-OR [95%-KI] <sup>c</sup> ARD [95%-KI]
Kutane primäre Malignitäten	26 (10,5)	53 (21,5)	0,40 [0,25; 0,65] 0,0001	0,49 [0,32; 0,75], 0,0012 0,43 [0,26; 0,71] -0,11 [-0,17; -0,05]
<sup>a</sup> Log-Rank Test <sup>b</sup> Wald Test <sup>c</sup> Darstellung des Peto-OR nur, wenn Zahl der Patienten mit Ereignis $\leq 1\%$ in einem der Behandlungsarme ARD: Absolute Risikodifferenz, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten, n.b.: Nicht berechenbar, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko				

### Photosensitivität vom CTCAE-Grad $\geq 3$

Bis zum Datenschnitt am 19. September 2014 trat bei neun (3,6%) Cobi+Vem-Patienten und keinem Plc+Vem-Patienten mindestens eine Photosensitivität vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  auf. Das Peto-OR zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Peto-OR [95%-KI]: 7,61 [2,04; 28,40]).

### Photosensitivitätsreaktionen

Bis zum Datenschnitt am 19. September 2014 traten Photosensitivitätsreaktionen bei 82 (33,2%) Cobi+Vem-Patienten und bei 45 (18,3%) Plc+Vem-Patienten auf.

In der Analyse der Zeit bis zum ersten Ereignis zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Cobi+Vem (HR [95%-KI]: 1,84 [1,28; 2,65],  $p=0,0008$ ). Und auch im Vergleich der rohen Inzidenzen besteht dieser statistisch signifikante Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,81 [1,32; 2,49],  $p=0,0002$ ).

Photosensitivitätsreaktionen sind ein Klasseneffekt von BRAF- und MEK-Inhibitoren [101]. In der Studie GO28141 (coBRIM) wurde ein erhöhtes Auftreten von Photosensitivitätsreaktionen im Cobi+Vem-Arm im Vergleich zum Plc+Vem-Arm beobachtet. Bei den meisten Fällen handelte es sich um Ereignisse von CTCAE-Grad 1-2, welche nicht zu einem Abbruch der Therapie führten. Die Inzidenzrate von Photosensitivitätsreaktionen bei Patienten, welche die Kombinationstherapie erhielten, war mit Inzidenzraten aus früheren Studien zur Vemurafenib-Monotherapie vergleichbar [102]. Photosensitivität stellt im subjektiven Empfinden für den Patienten sicherlich ein bedeutsameres Ereignis dar, als es durch den behandelnden Arzt wahrgenommen wird. Der Großteil der Ereignisse im Cobi+Vem-Arm konnte durch den Einsatz topischer Medikamente bei gleichzeitiger Therapieunterbrechung von Cobimetinib und Vemurafenib erfolgreich behandelt werden. Durch das Auftragen von Sonnencremes und Lippenbalsam mit hohem

Lichtschutzfaktor, dem Tragen langer Kleidung und dem Vermeiden des Sonnenlichtes ist außerdem eine gezielte Prävention dieses unerwünschten Ereignisses möglich. Vor dem Hintergrund der Schwere der Grunderkrankung des metastasierten Melanoms, stellt Photosensitivität ein für die Nutzen/Risiko-Relation nicht relevantes unerwünschtes Ereignis dar.

### **Rash/Exanthem (Hautausschlag) vom CTCAE-Grad $\geq 3$**

Bis zum Datenschnitt am 19. September 2014 traten bei 40 (16,2%) Patienten im Cobi+Vem-Arm und bei 40 (16,3%) Patienten im Plc+Vem-Arm Rash/Exanthem (Hautausschlag) vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  auf.

Die Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignis zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (HR [95%-KI]: 1,01 [0,65; 1,56],  $p=0,9807$ ). Dies zeigt sich auch im Vergleich der rohen Inzidenzen (RR [95%-KI]: 1,00 [0,67; 1,49],  $p=0,9842$ ).

Bei der überwiegenden Anzahl an Patienten trat ein nicht-akneähnlicher beziehungsweise unspezifischer Hautausschlag vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  auf, bei lediglich einer kleinen Anzahl an Patienten trat akneähnlicher Hautausschlag auf (Cobi+Vem 2,4% und Plc+Vem 1,2%).

### **Rash/Exanthem (Hautausschlag)**

Bis zum Datenschnitt am 19. September 2014 trat Rash/Exanthem (Hautausschlag) bei 98 (39,7%) Cobi+Vem-Patienten und bei 94 (38,2%) Plc+Vem-Patienten auf.

Der Behandlungsunterschied ist in der Analyse der Zeit bis zum ersten Ereignis nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 1,01 [0,76; 1,34],  $p=0,9273$ ). Dies zeigt auch der Vergleich der rohen Inzidenzen (RR [95%-KI]: 1,04 [0,83; 1,30],  $p=0,7388$ ).

Rash/Exanthem (Hautausschlag) ist ein Klasseneffekt von BRAF- und MEK-Inhibitoren [101, 103-106]. Diese Nebenwirkung stellt für den Patienten im subjektiven Empfinden sicherlich eine bedeutsame Beeinträchtigung dar. Sie ist durch den behandelnden Arzt einfach inspektorisch zu diagnostizieren und durch Dosismodifikation leicht zu therapieren. Folgeschäden für den Patienten sind bei diesem Ereignis nicht zu erwarten. Durch Hinzunahme des MEK-Inhibitors Cobimetinib zum BRAF-Inhibitor Vemurafenib wurde die Inzidenz dieses Safety-Endpunktes nicht vergrößert. Daher hat der Safety-Endpunkt: Rash/Exanthem (Hautausschlag) keinen Einfluss auf das komparative Nutzen/Risiko-Profil von Cobimetinib im Vergleich zur Vemurafenib-Monotherapie.

### **Alopezie (Haarausfall)**

Bis zum Datenschnitt am 19. September 2014 traten bei 37 (15,0%) Patienten im Cobi+Vem-Arm und bei 73 (29,7%) Patienten im Plc+Vem-Arm Alopezie (Haarausfall) auf.

Hier besteht in der Analyse der Zeit bis zum ersten Ereignis ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Cobi+Vem (HR [95%-KI]: 0,41 [0,28; 0,61],  $p<0,0001$ ). Auch im Vergleich der rohen Inzidenzen zeigt sich ein statistisch

signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Cobi+Vem (RR [95%-KI]: 0,50 [0,35; 0,72],  $p=0,0002$ ).

Alopezie (Haarausfall) stellt eine für den Patienten in seiner individuellen Wahrnehmung sicherlich unangenehme Nebenwirkung der BRAF-Inhibition durch Vemurafenib dar, auch wenn sie medizinisch keine Bedeutung besitzt. Umso erfreulicher für den Patienten ist es, dass durch Hinzunahme der MEK-Inhibition durch Cobimetinib die Inzidenz dieser Nebenwirkung zurückgegangen ist. Für das komparative Nutzen/Risiko-Verhältnis hat die Alopezie (Haarausfall) keine Bedeutung.

### **Hyperkeratose**

Bis zum Datenschnitt am 19. September 2014 trat Hyperkeratose bei 27 (10,9%) Cobi+Vem-Patienten und bei 75 (30,5%) Plc+Vem-Patienten auf.

Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist in der Analyse der Zeit bis zum ersten Ereignis statistisch signifikant zugunsten von Cobi+Vem (HR [95%-KI]: 0,28 [0,18; 0,44],  $p<0,0001$ ). Dies zeigt sich auch im Vergleich der rohen Inzidenzen (RR [95%-KI]: 0,36 [0,24; 0,54],  $p<0,0001$ ).

Hyperkeratose ist eine bekannte Nebenwirkung der BRAF-Inhibition durch Vemurafenib und stellt einen Klasseneffekt der BRAF-Inhibitoren dar. Die medizinische Bedeutung der Hyperkeratose für die Vemurafenib-Monotherapie ist gering, da die Behandlung einfach ist [107]. Erfreulich für die Patienten ist, dass es durch Hinzunahme der MEK-Inhibition durch Cobimetinib zu einer Abnahme der Inzidenz kam. Für das komparative Nutzen/Risiko-Verhältnis hat die Hyperkeratose keinen Einfluss, da sie medizinisch nicht bedeutsam ist.

### **Kutane primäre Malignitäten**

Bis zum Datenschnitt am 19. September 2014 traten bei 26 (10,5%) Patienten im Cobi+Vem-Arm und 53 (21,5%) Patienten im Plc+Vem-Arm primäre kutane Malignitäten auf.

Diese beinhalten die 'Preferred Terms' (PT) Plattenepithelkarzinom der Haut, Keratoakanthom, Basalzellkarzinom, malignes Melanom (auch in situ), Morbus Bowen, sowie Neoplasie der Haut. Gemäß Studienprotokoll wurden die Ereignisse von kutanen primären Malignitäten als CTCAE-Grad 3 eingestuft. Im Plc+Vem-Arm wurden zwei Fälle von Keratoakanthom als Grad 1 und 2 eingestuft. Ein Keratoakanthomfall wurde im Cobi+Vem-Arm als Grad 1 eingestuft. Es wurden keine CTCAE-Grad 4 und 5 Ereignisse berichtet.

In der Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Cobi+Vem (HR [95%-KI]: 0,40 [0,25; 0,65],  $p=0,0001$ ). Auch im Vergleich der rohen Inzidenzen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Cobi+Vem (RR [95%-KI]: 0,49 [0,32; 0,75],  $p=0,0012$ ).

Die häufigsten kutanen primären Malignitäten waren das Plattenepithelkarzinom der Haut sowie das Keratoakanthom. Diese Ereignisse wurden häufiger im Plc+Vem-Arm als im Cobi+Vem-Arm beobachtet (12,6% vs. 3,2% und 8,9 vs. 1,6%). Bei Patienten, die die Kombinationstherapie erhielten, sind keine schwerwiegenden Ereignisse von Plattenepithelkarzinom der Haut oder Keratoakanthom aufgetreten. Im Plc+Vem-Arm hingegen traten bei vier Patienten schwerwiegende Ereignisse von Plattenepithelkarzinom der Haut (ein Patient) sowie Keratoakanthom (drei Patienten) auf.

Die überwiegende Mehrheit der aufgetretenen Plattenepithelkarzinome der Haut sowie der Keratoakanthome wurden reseziert. Keiner der Patienten brach die Therapie aufgrund der Ereignisse ab.

Das Auftreten kutaner primäre Malignitäten stellt eine bekannte Nebenwirkung von Vemurafenib dar und ist ein Klasseneffekt der BRAF-Inhibitoren [108]. Gerade vor dem Hintergrund der Grunderkrankung des metastasierten Melanoms, stellt das Auftreten weiterer kutaner primärer Malignitäten eine, im subjektiven Empfinden des Patienten, bedeutsame Nebenwirkung dar, auch wenn sie im Rahmen einer dermatoonkologischen Behandlung medizinisch kein Therapiehindernis darstellen. Mit Hilfe der Kombinationstherapie konnte das Auftreten kutaner primärer Malignitäten gegenüber der Vergleichstherapie signifikant reduziert werden. Dies betrifft im Wesentlichen das Auftreten von Plattenepithelkarzinomen der Haut sowie das Auftreten von Keratoakanthomen. Das auf den ersten Blick überraschende Ergebnis der Überlegenheit der dualen BRAF- und MEK-Inhibitor-Therapie in Bezug auf die Hauttoxizitäten ist biologisch erklärbar. Die erhöhte Rate von sekundären Hautmalignitäten durch BRAF-Inhibitor-Monotherapie wird durch eine BRAF-Inhibitor-induzierte Proliferation von Zellen mit sekundären Mutationen verursacht. Diese werden hervorgerufen durch eine „paradoxe“ Aktivierung des MAPK-Signalwegs [83]. Diese paradoxe Aktivierung des MAPK-Signalwegs wird gehemmt durch MEK-Inhibition. Ein ähnlicher positiver Effekt von MEK-Inhibition in Bezug auf Sekundärmalignitäten durch BRAF-Inhibition wird auch für die mutant-Ras induzierte Leukämie und das mutant-K-Ras induzierte Kolonkarzinom postuliert [82, 84, 85]. Insgesamt hat das geringere Auftreten von kutanen primären Malignitäten eine günstige Auswirkung auf das komparative Nutzen/Risiko-Verhältnis von Cobi+Vem vs. Plc+Vem.

**Unerwünschte Ereignisse: Nicht-kutanes Neoplasma**

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse nicht-kutanes Neoplasma aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, Datenschnitt 19. September 2014, Studie GO28141 [coBRIM])

Studie GO28141 (coBRIM) Endpunkt	Cobimetinib+ Vemurafenib N=247	Placebo+ Vemurafenib N=246	Behandlungseffekt	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup> OR [95%-KI] Peto-OR [95%-KI] <sup>c</sup> ARD [95%-KI]
Nicht-kutanes Neoplasma	2 (0,8)	2 (0,8)	0,83 [0,12; 5,92] 0,8542	1,00 [0,14; 7,01], 0,9967 1,00 [0,14; 7,13] 1,00 [0,14; 7,11] <sup>c</sup> 0,00 [-0,02; 0,02]
<sup>a</sup> Log-Rank Test <sup>b</sup> Wald Test <sup>c</sup> Darstellung des Peto-OR nur, wenn Zahl der Patienten mit Ereignis ≤1% in einem der Behandlungsarme ARD: Absolute Risikodifferenz, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten, n.b.: Nicht berechenbar, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko				

**Nicht-kutanes Neoplasma**

Bis zum Datenschnitt am 19. September 2014 traten nicht-kutane Neoplasmen bei jeweils zwei Cobi+Vem-Patienten und Plc+Vem-Patienten (jeweils 0,8%) auf.

Der Behandlungsunterschied in der Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten ist nicht statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,83 [0,12; 5,92], p=0,8542). Auch im Vergleich der rohen Inzidenzen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 1,00 [0,14; 7,01], p=0,9967; Peto-OR [95%-KI]: 1,00 [0,14; 7,11]).

Das Auftreten von nicht-kutanen Neoplasmen ist ein bekannter Klasseneffekt der BRAF- und MEK-Inhibitoren und stellt eine für den Patienten bedeutsame Nebenwirkung dar [85, 104, 105, 109]. In der vorliegenden Studie traten je zwei Ereignisse in beiden Behandlungsarmen auf. Wegen der ausgewogenen Verteilung und der geringen Fallzahlen haben nicht-kutane Neoplasmen keinen Einfluss auf das komparative Nutzen/Risiko-Verhältnis von Cobi+Vem vs. Plc+Vem.

### Unerwünschte Ereignisse: Kardiale Ereignisse/LVEF-Reduktion vom CTCAE-Grad $\geq 2$ , QTc-Intervall-Verlängerung vom CTCAE-Grad $\geq 3$ , Hypertension

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse Kardiale Ereignisse/LVEF-Reduktion vom CTCAE-Grad  $\geq 2$ , QTc-Intervall-Verlängerung vom CTCAE-Grad  $\geq 3$ , Hypertension aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, Datenschnitt 19. September 2014, Studie GO28141 [coBRIM])

Studie GO28141 (coBRIM) Endpunkt	Cobimetinib+ Vemurafenib N=247	Placebo+ Vemurafenib N=246	Behandlungseffekt	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup> OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
Kardiale Ereignisse/LVEF- Reduktion vom CTCAE-Grad $\geq 2$	21 (8,5)	9 (3,7)	2,08 [0,95; 4,55] 0,0608	2,32 [1,09; 4,97], 0,0298 2,45 [1,10; 5,46] 0,05 [0,01; 0,09]
QTc-Intervall- Verlängerung vom CTCAE-Grad $\geq 3$	4 (1,6)	4 (1,6)	0,97 [0,24; 3,87] 0,9619	1,00 [0,25; 3,94], 0,9954 1,00 [0,25; 4,03] 0,00 [-0,02; 0,02]
Hypertension	39 (15,8)	20 (8,1)	1,88 [1,09; 3,22] 0,0199	1,94 [1,17; 3,23], 0,0106 2,12 [1,20; 3,75] 0,08 [0,02; 0,13]
a Log-Rank Test b Wald Test				
ARD: Absolute Risikodifferenz, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, LVEF: Links ventrikuläre Ejektionsfraktion, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten, OR: Odds Ratio, QTc-Intervall: Korrigiertes QT Intervall, RR: Relatives Risiko				

### Kardiale Ereignisse/LVEF-Reduktion von CTCAE-Grad $\geq 2$

Bis zum Datenschnitt am 19. September 2014 wurden bei 21 (8,5%) Cobi+Vem-Patienten und bei neun (3,7%) Plc+Vem-Patienten kardiale Ereignisse/LVEF-Reduktion vom CTCAE-Grad  $\geq 2$  beobachtet.

Das HR [95%-KI] beträgt 2,08 [0,95; 4,55] mit  $p=0,0608$ , was keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zeigt. Im Vergleich der rohen Inzidenzen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Cobi+Vem (RR [95%-KI]: 2,32 [1,09; 4,97],  $p=0,0298$ ).

Kardiotoxizität ist ein Klasseneffekt von MEK- und BRAF-Inhibitoren [82, 110]. Insbesondere eine Verminderung der LVEF wurde unter Monotherapie mit einem MEK-Inhibitor beobachtet. Durch das in der Fachinformation empfohlene regelmäßige Monitoring der LVEF während der Behandlung mit Cobi+Vem ist eine Verminderung der LVEF leicht zu diagnostizieren und in der Regel durch Dosismodifikation klinisch kontrollierbar. Auch die

als schwerwiegend eingestuft. Fälle von Verminderung der LVEF konnten durch Dosisanpassungen behandelt werden.

### **QTc-Intervall-Verlängerung vom CTCAE-Grad $\geq 3$**

Bis zum Datenschnitt am 19. September 2014 trat eine QTc-Intervall-Verlängerung vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  bei vier (1,6%) Cobi+Vem-Patienten und bei vier (1,6%) Plc+Vem-Patienten auf.

Die Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (HR [95%-KI]: 0,97 [0,24; 3,87],  $p=0,9619$ ), was auch der Vergleich der rohen Inzidenzen zeigt (RR [95%-KI]: 1,00 [0,25; 3,94],  $p=0,9954$ ).

Bei jeweils einem Patienten in jedem Studienarm wurden beide Studienmedikamente aufgrund des Ereignisses abgesetzt. Weiterhin wurde im Cobi+Vem-Arm über das Auftreten von zwei Fällen von Synkopen sowie von einem Fall von Herzversagen berichtet, im Plc+Vem-Arm wurde von einem Fall von Synkope berichtet. Bei keinem dieser Patienten wurde zeitgleich von einer QTc-Intervall-Verlängerung vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  berichtet. Jeder dieser Patienten hatte zudem eine zugrunde liegende kardiovaskuläre Vorerkrankung und/oder kardiovaskuläre Komorbiditäten in der Anamnese. Lediglich Herzversagen wurde durch den Studienarzt als CTCAE-Grad 5 eingestuft, welches jedoch nicht in kausalem Zusammenhang mit der Kombinationstherapie gebracht wurde. Alle anderen aufgetretenen Ereignisse waren vom CTCAE-Grad 3.

Eine QTc-Intervall-Verlängerung ist eine bekannte Nebenwirkung der BRAF-Inhibition [102, 111, 112]. Wegen der ausgewogenen Verteilung von je vier Ereignissen pro Therapiearm und der geringen Fallzahlen haben QTc-Intervall-Verlängerungen vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  keinen Einfluss auf das komparative Nutzen/Risikoverhältnis von Cobi+Vem vs. Plc+Vem.

### **Hypertension**

Bis zum Datenschnitt am 19. September 2014 wiesen 39 (15,8%) Cobi+Vem-Patienten und 20 (8,1%) Plc+Vem-Patienten mindestens eine Hypertension auf. Davon waren  $n=6$  (2,4%) CTCAE-Grad  $\geq 3$  Ereignisse im Plc+Vem-Therapiearm und  $n=11$  Ereignisse (4,5%) im Cobi+Vem-Arm.

In der Analyse der Zeit bis zum ersten Ereignis zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Cobi+Vem (HR [95%-KI]: 1,88 [1,09; 3,22],  $p=0,0199$ ). Auch bei der Analyse der rohen Inzidenzen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Cobi+Vem (RR [95%-KI]: 1,94 [1,17; 3,23],  $p=0,0106$ ).

Der MEK-ERK1/2-Signalweg wird in den Zusammenhang mit der Pathogenese von Formen der Hypertension gestellt [110, 113]. Dies erklärt die erhöhten Inzidenzen der Hypertonie im Cobi+Vem-Arm. Die durch Cobimetinib und Vemurafenib induzierten Hypertonien lassen sich klinisch einfach kontrollieren und behandeln.

### Unerwünschte Ereignisse (sonstige): Arthralgie, Hyperglykämie/neuer Beginn eines Diabetes, Hypersensitivität

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse Arthralgie, Hyperglykämie/neuer Beginn eines Diabetes, Hypersensitivität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety-Population, Datenschnitt 19. September 2014, Studie GO28141 [coBRIM])

Studie GO28141 (coBRIM) Endpunkt	Cobimetinib+ Vemurafenib N=247	Placebo+ Vemurafenib N=246	Behandlungseffekt	
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95%-KI] <sup>a</sup> p-Wert	RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup> OR [95%-KI] Peto-OR [95%-KI] <sup>c</sup> ARD [95%-KI]
Arthralgie	89 (36,0)	99 (40,2)	0,77 [0,58; 1,03] 0,0789	0,90 [0,71; 1,12], 0,3364 0,84 [0,58; 1,20] -0,04 [-0,13; 0,04]
Hyperglykämie/ neuer Beginn eines Diabetes	11 (4,5)	3 (1,2)	3,25 [0,90; 11,68] 0,0564	3,65 [1,03; 12,93], 0,0447 3,78 [1,04; 13,70] 0,03 [0,00; 0,06]
Hypersensitivität	6 (2,4)	2 (0,8)	2,67 [0,54; 13,31] 0,2113	2,99 [0,61; 14,66], 0,1774 3,04 [0,61; 15,20] 2,75 [0,68; 11,09] <sup>c</sup> 0,02 [-0,01; 0,04]

<sup>a</sup> Log-Rank Test  
<sup>b</sup> Wald Test  
<sup>c</sup> Darstellung des Peto-OR nur, wenn Zahl der Patienten mit Ereignis ≤1% in einem der Behandlungsarme  
ARD: Absolute Risikodifferenz, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten, n.b.: Nicht berechenbar, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko

#### Arthralgie (Gelenkschmerzen)

Bis zum Datenschnitt am 19. September 2014 trat Arthralgie bei 89 (36,0%) Cobi+Vem-Patienten und bei 99 (40,2%) Plc+Vem-Patienten auf.

Der Unterschied zwischen den Behandlungen ist in der Analyse der Zeit bis zum ersten Ereignis statistisch nicht signifikant (HR [95%-KI]: 0,77 [0,58; 1,03], p=0,0789). Auch im Vergleich der rohen Inzidenzen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (RR [95%-KI]: 0,90 [0,71; 1,12], p=0,3364).

Wegen der ausgewogenen Verteilung von je 89 (36,0%) Cobi+Vem-Patienten vs. 99 (40,2%) Plc+Vem-Patienten haben Arthralgien keinen Einfluss auf das komparative Nutzen/Risiko-Verhältnis von Cobi+Vem vs. Plc+Vem. Arthralgie ist eine bekannte Nebenwirkung der BRAF-Inhibition wie z. B. mit Vemurafenib [102, 111, 112, 114, 115].

### **Hyperglykämie/neuer Beginn eines Diabetes**

Bis zum Datenschnitt am 19. September 2014 traten bei 11 (4,5%) Cobi+Vem-Patienten und bei drei (1,2%) Plc+Vem-Patienten Hyperglykämien bzw. eine neue Diabetes auf.

Die Analyse der Zeit bis zur ersten Hyperglykämie/neuer Beginn eines Diabetes zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen (HR [95%-KI]: 3,25 [0,90; 11,68],  $p=0,0564$ ). Im Vergleich der rohen Inzidenzen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Cobi+Vem (RR [95%-KI]: 3,65 [1,03; 12,93],  $p=0,0447$ ).

Insgesamt traten Hyperglykämien bzw. ein neuer Beginn eines Diabetes in beiden Behandlungsarmen selten auf. Von den Ereignissen im Cobi+Vem-Arm wurde der Großteil (bei acht der 11 Patienten) und im Plc+Vem-Arm bei allen drei Patienten als CTCAE-Grad 1 oder 2 eingestuft. CTCAE-Grad 3 oder 4 Ereignisse traten nur bei Patienten mit Risikofaktoren für erhöhte Blutzuckerwerte auf. Hyperglykämien bzw. ein neuer Beginn eines Diabetes steht im Zusammenhang mit dem MEK-ERK1/2 Signalweg [116].

### **Hypersensitivität**

Bis zum Datenschnitt am 19. September 2014 wiesen sechs (2,4%) Cobi+Vem-Patienten und zwei (0,8%) Plc+Vem-Patienten Hypersensitivitätsereignisse auf.

In der Analyse der Zeit bis zum ersten Ereignis besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (HR [95%-KI]: 2,67 [0,54; 13,31],  $p=0,2113$ ). Dies zeigt sich auch im Vergleich der rohen Inzidenzen (RR [95%-KI]: 2,99 [0,61; 14,66],  $p=0,1774$ ; Peto-OR [95%-KI]: 2,75 [0,68; 11,09]).

Wegen der statistisch nicht unterschiedlichen Verteilung der Ereignisse und der geringen Fallzahlen hat Hypersensitivität keinen Einfluss auf das komparative Nutzen/Risiko-Verhältnis von Cobi+Vem vs. Plc+Vem.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Cobi+Vem vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Da die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext für die zugrundeliegende Studienpopulation gezeigt werden konnte (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), sind die Ergebnisse zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.*

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.*

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Eine detaillierte Übersicht der a priori geplanten und post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen und die Begründung für die Wahl von Trennpunkten befindet sich in Abschnitt 4.2.5.5.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der durchgeführten Subgruppenanalysen dargestellt. Es werden auch die Ergebnisse für die Subgruppenanalysen für die Verbesserung der EORTC QLQ-C30-Skalen dargestellt. Jedoch wurde bei der in 4.2.5.5 vorgenommenen Gegenüberstellung von erwarteten und tatsächlichen Interaktionen nur die Verschlechterung der EORTC QLQ-C30-Skalen herangezogen, da diese als die relevantere der beiden Analysen gesehen wird (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4 und 4.3.1.3.1.5).

#### **Geschlecht, geografische Region, LDH, BRAF Mutationsstatus**

Für die Subgruppen Geschlecht, geografische Region, LDH und BRAF-Mutationsstatus ergaben sich keine Auffälligkeiten, auftretende signifikante Interaktionen lagen jeweils unterhalb der rein zufällig zu erwartenden Anzahl (Tabelle 4-7) und werden deshalb und wegen ihres inkonsistenten Auftretens als Zufallsbefunde betrachtet.

## Alter

Das Subgruppenmerkmal Alter wies Belege für Interaktionen mit der Symptomskala Schmerz, dem globalen Gesundheitsstatus und den Funktionsskalen Rollenfunktion und körperliche Funktion auf (Tabelle 4-73). Außerdem zeigte sich beim Alter eine Interaktion zum Sicherheitsendpunkt Fatigue (Erschöpfung) (Tabelle 4-91).

Die einzelnen Effekte sind in Tabelle 4-82 (Schmerz), Tabelle 4-87 (globaler Gesundheitsstatus), Tabelle 4-88 (Rollenfunktion), Tabelle 4-89 (körperliche Funktion) und Tabelle 4-97 (unerwünschtes Ereignis Fatigue [Erschöpfung]) aufgeführt.

Die Anzahl der erhaltenen Belege für Interaktionen (5) lag geringfügig über der Anzahl der rein zufällig zu erwarteten Interaktionen (3,2). Bei klinisch patientenrelevanten Wirksamkeitsvariablen (OS, PFS und Tumoransprechen) ergaben sich jedoch bei keinem der beiden Datenschnitte Belege für Effektmodifikation. Bei den unerwünschten Ereignissen zeigte nur Fatigue (Erschöpfung) einen Beleg für eine Effektmodifikation, jedoch zeigt sich in keiner der beiden Altersgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Von den fünf Interaktionen betrafen vier die verschiedenen Skalen des EORTC QLQ-C30. Bei diesen zeigte sich keine einheitliche Richtung der Effektmodifikation. Aus diesen Gründen wird Alter nicht als relevanter Effektmodifikator betrachtet.

## Grad der Metastasierung

Hinsichtlich des Subgruppenmerkmals Grad der Metastasierung zeigten sich Belege für Interaktionen mit den Wirksamkeitsendpunkten BORR (Tabelle 4-73 und Tabelle 4-119) und den Sicherheitsendpunkten unerwünschtes Ereignis vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  bzw. 4, erhöhte AST, Photosensitivitätsreaktionen sowie Rash/Exanthem (Hautausschlag) vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  (Tabelle 4-91).

Die einzelnen Effekte sind aufgeführt in Tabelle 4-77 und Tabelle 4-121 (BORR), Tabelle 4-93 (unerwünschtes Ereignis vom CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), Tabelle 4-95 (unerwünschtes Ereignis vom CTCAE-Grad 4), Tabelle 4-107 (erhöhte AST), Tabelle 4-110 (Photosensitivitätsreaktionen) und Tabelle 4-111 (Rash/Exanthem [Hautausschlag] vom CTACE-Grad  $\geq 3$ ).

Der Hauptendpunkt OS sowie alle Endpunkte der Morbidität (mit Ausnahme von BORR) zeigten hingegen keine Belege für eine Effektmodifikation. Die Art der Effektmodifikation bei den Sicherheitsendpunkten war uneinheitlich, außerdem gibt es für diese Interaktionen bei den Sicherheitsendpunkten keine Begründung unter biologisch-medizinischen Aspekten.

Der Grad der Metastasierung wird deshalb als nicht relevanter Effektmodifikator betrachtet.

## ECOG-PS

Für das Subgruppenmerkmal ECOG-PS zeigten sich Belege für die EORTC QLQ-C30-Symptomskalen Schmerz und Fatigue (Erschöpfung) sowie für die Funktionsskalen Rollenfunktion und kognitive Funktion (Tabelle 4-73).

Die einzelnen Effekte sind aufgeführt in Tabelle 4-80 (Fatigue [Erschöpfung]), Tabelle 4-82 (Schmerz), Tabelle 4-88 (Rollenfunktion) und Tabelle 4-90 (kognitive Funktion).

Weder für Wirksamkeits- noch für Sicherheitsvariablen zeigten sich Belege für Interaktionen. Die Subgruppe ECOG-PS wird deshalb nicht als relevanter Effektmodifikator betrachtet.

### **Vorherige adjuvante Therapie**

Für das Subgruppenmerkmal vorherige adjuvante Therapie zeigten sich Belege für Interaktion lediglich bei dem Endpunkt TTR (Tabelle 4-73 und Tabelle 4-119). Die detaillierten Analysen sind in Tabelle 4-79 und Tabelle 4-122 aufgeführt.

In beiden Interaktionen zeigte sich eine Effektmodifikation dahingehend, dass die Gruppe mit vorheriger adjuvanter Therapie einen Vorteil durch die Behandlung mit Cobi+Vem zeigte. Allerdings ist die Fallzahl gering, da hier nur Patienten mit Ansprechen eingingen und nur wenige Patienten eine vorherige adjuvante Therapie hatten.

Bei keinem anderen Endpunkt zeigte sich ein Beleg für Interaktion, deshalb wird die Subgruppe vorherige adjuvante Therapie nicht als relevanter Effektmodifikator betrachtet.

### **Fazit**

Diese Gesamtschau von Argumenten und Überlegungen haben dazu geführt, dass Roche die aktuellen Ergebnisse der Subgruppenanalysen als zufällig einstuft. Es ergibt sich keine Subgruppe, die konsistent eine unterschiedliche Wirksamkeit und/oder Sicherheit aufweist.

### **Gesamtaufstellung aller Subgruppenanalysen**

Aus Gründen der Vollständigkeit sind im Folgenden alle Ergebnisse der Subgruppenanalysen dargestellt.

Subgruppenanalysen, stratifiziert nach Zentren, werden nicht durchgeführt, da dies bei 133 in die Studie GO28141 (coBRIM) eingeschlossenen Studienzentren nicht sinnvoll ist (siehe Tabelle 4-5).

Für OS, PFS, DOR und TTR werden Interaktionstests basierend auf dem HR berechnet, während die Interaktionstests für die ORR auf dem RR (Log Binomial Regression) basieren. Für Sicherheitsendpunkte und Endpunkte zur Symptomatik (Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30) bzw. gesundheitsbezogener Lebensqualität (globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30) werden die Interaktionstests basierend auf dem HR berechnet. Für diese Endpunkte werden zusätzlich die Effektschätzer RR, OR und absolute Risikodifferenz (ARD) dargestellt, die Beschreibung und Interpretation der Ergebnisse basiert jedoch ausschließlich auf dem HR. Die Interaktionstests werden mittels Likelihood-Ratio Test berechnet. Subgruppenanalysen basieren jeweils auf der unstratifizierten Analyse. Die Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten wird zwar zur

Vollständigkeit dargestellt, jedoch werden Interaktionstests stets unter Ausschluss der Gruppe „fehlend“ durchgeführt.

Die Ergebnisse der Interaktionstests für den 1. Datenschnitt vom 09. Mai 2014 werden in Tabelle 4-73 mittels p-Wert dargestellt. Die Tabelle 4-91 zeigt die Ergebnisse der Interaktionstest mittels p-Wert für den 2. Datenschnitt vom 19. September 2014, während in der Tabelle 4-119 die Ergebnisse für den 3. Datenschnitt vom 16. Januar 2015 präsentiert werden. Die Ergebnisse der Interaktionstests für den Datenschnitt am 28. August 2015 werden in Tabelle 4-123 dargestellt. Im Anschluss daran werden jeweils die Ergebnisse der signifikanten Interaktionstests ( $p < 0,20$ ) ausführlich beschrieben.

Die Subgruppenanalysen für die EQ-5D VAS sind in Modul 5 hinterlegt. Subgruppenergebnisse mit nicht signifikantem Interaktionstest ( $p\text{-Wert} \geq 0,2$ ) werden nicht weiter diskutiert oder dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

**Datenschnitt 09. Mai 2014**

Tabelle 4-73: Übersicht über Interaktionstests (Datenschnitt am 09. Mai 2014)

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest							
	Alter (<65, ≥65)	Geschlecht	Geografische Region	ECOG-PS <sup>a</sup>	LDH <sup>a</sup>	Grad der Metastasierung (Strat.)	BRAF-Mutationsstatus <sup>a</sup>	Vorherige adjuvante Therapie
OS	<b>0,1039</b>	0,8696	0,4952	0,3385	0,3968	0,5649	0,7691	<b>0,1583</b>
PFS (Prüfarzt)	0,4703	0,8434	0,9382	<b>0,1959</b>	0,5142	<b>0,1763</b>	0,2121	0,9081
PFS (IRF)	0,3455	0,8427	0,9383	<b>0,0764</b>	0,6779	<b>0,1124</b>	0,3427	0,6861
BORR <sup>b</sup> (Prüfarzt)	0,5813	0,9154	0,5262	n.b.	<b>0,0559</b>	<b>0,0299</b>	<b>0,1872</b>	0,5903
DOR (Prüfarzt)	0,8177	0,6642	0,3506	<b>0,0675</b>	0,3266	0,4647	<b>0,1159</b>	0,5145
TTR (Prüfarzt)	0,6023	0,4640	<b>0,0539</b>	<b>0,0920</b>	0,2903	<b>0,0559</b>	0,7589	<b>0,0053</b>
Verschlechterung der Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30								
Fatigue (Erschöpfung)	0,9452	0,3821	0,2016	<b>0,0048</b>	0,3755	0,9811	0,3792	<b>0,0985</b>
Nausea (Übelkeit) und Vomiting (Erbrechen)	0,4329	<b>0,1018</b>	0,4918	0,5598	0,6843	0,8668	<b>0,1014</b>	<b>0,0744</b>
Schmerz	<b>0,0403</b>	0,4401	0,4116	<b>0,0233</b>	0,8582	0,4834	0,5057	<b>0,1304</b>
Atemnot	<b>0,0585</b>	0,6224	0,2194	<b>0,1713</b>	0,2169	0,6781	0,5881	0,2305
Appetitlosigkeit	0,8837	0,6249	0,7187	0,4107	0,2490	0,9558	0,9182	0,2403
Schlaflosigkeit	0,5887	0,5513	0,5230	<b>0,1436</b>	0,7278	0,2769	0,7565	0,6403
Verstopfung	0,8066	0,4527	0,8058	0,2518	<b>0,1323</b>	0,2661	<b>0,0595</b>	0,7210
Diarrhoe (Durchfall)	<b>0,1049</b>	0,6454	0,2241	0,7356	0,4089	0,8093	<b>0,0943</b>	<b>0,0940</b>
Verschlechterung der Funktionsskalen anhand des EORTC QLQ-C30								
Globaler Gesundheitsstatus	<b>0,0301</b>	0,8987	0,5221	0,3379	0,8434	0,3325	<b>0,0946</b>	0,2409

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest							
	Alter (<65, ≥65)	Geschlecht	Geografische Region	ECOG-PS <sup>a</sup>	LDH <sup>a</sup>	Grad der Metastasierung (Strat.)	BRAF-Mutationsstatus <sup>a</sup>	Vorherige adjuvante Therapie
Rollenfunktion	<b>0,0186</b>	0,7916	0,5435	<b>0,0156</b>	0,7725	<b>0,1015</b>	0,3662	<b>0,0730</b>
Körperliche Funktion	<b>0,0073</b>	<b>0,0459</b>	0,7220	<b>0,0787</b>	0,6867	0,5518	0,5128	0,3333
Emotionale Funktion	0,3887	0,4901	0,4435	0,2983	0,6383	0,8744	0,4869	0,6717
Kognitive Funktion	0,5209	0,8266	0,9299	<b>0,0185</b>	0,9203	0,2980	0,8995	<b>0,0537</b>
Soziale Funktion	0,3143	0,5850	0,4012	0,5127	0,6937	0,4572	0,9963	0,2033

<sup>a</sup> Interaktionstests wurden ohne Berücksichtigung der „Fehlend“-Gruppe berechnet  
<sup>b</sup> Responder: Patienten mit CR, PR, Non-Responder: Patienten mit SD, PD oder fehlender Bewertung.  
 Fett gedruckte p-Werte sind statistisch signifikant zum Niveau  $\alpha=0,20$   
 Für alle Endpunkte, bis auf die BORR, wurde der Interaktionstest basierend auf dem HR berechnet  
 BRAF: Rat fibrosarcoma Isoform B, BORR: Beste Gesamtansprechrage, CR: Vollständiges Tumoransprechen, DOR: Dauer des Ansprechens, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30, EQ-5D: EuroQol-5 dimension, HR: Hazard Ratio, IRF: Independent Review Facility, LDH: Laktatdehydrogenase, OS: Gesamtüberleben, PD: Krankheitsprogression, PFS: Progressionsfreies Überleben, PR: Teilweises Tumoransprechen, SD: Stabile Erkrankung, TTR: Zeit bis zum Ansprechen

Tabelle 4-74: Subgruppenanalysen für Gesamtüberleben (OS) (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 09. Mai 2014, ITT-Population)

Subgruppe Kategorie	Cobimetinib+ Vemurafenib		Placebo+ Vemurafenib		Behandlungseffekt  HR [95%-KI], p-Wert
	Anzahl Patienten mit Ereignis n/N	Median (Monate) [95%-KI]	Anzahl Patienten mit Ereignis n/N	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>Alter</b>					
<65 Jahre	28/183	NE [NE; NE]	33/179	NE [11,9; NE]	0,77 [0,47; 1,28], 0,3135
≥65 Jahre	6/64	NE [NE; NE]	18/69	NE [NE; NE]	0,34 [0,13; 0,85], 0,0155
<b>p-Wert Interaktionstest</b>					0,1039
<b>Vorherige adjuvante Therapie</b>					
Ja	4/24	NE [8,3; NE]	2/24	NE [NE; NE]	2,02 [0,37; 11,03], 0,4078
Nein	30/223	NE [NE; NE]	49/224	NE [11,9; NE]	0,57 [0,36; 0,90], 0,0143
<b>p-Wert Interaktionstest</b>					0,1583
HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, NE: Nicht erreicht					

Die Subgruppenanalysen zum OS zeigen Hinweise auf Effektmodifikation durch das Alter (Interaktionstest:  $p=0,1039$ ) und eine vorherige adjuvante Therapie (Interaktionstest:  $p=0,1583$ ). Die Betrachtung der Einzelergebnisse zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil von Cobi+Vem gegenüber Plc+Vem für Patienten mit einem Alter von mindestens 65 Jahren (HR [95%-KI]: 0,34 [0,13; 0,85],  $p=0,0155$ ) und für Patienten ohne vorherige adjuvante Therapie (HR [95%-KI]: 0,57 [0,36; 0,90],  $p=0,0143$ ). Bei der Interpretation der Ergebnisse sollte jedoch die geringe Anzahl an Patienten mit vorheriger adjuvanter Therapie berücksichtigt werden.

Tabelle 4-75: Subgruppenanalysen für PFS (Prüfarzt-Einschätzung, Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 09. Mai 2014, ITT-Population)

Subgruppe Kategorie	Cobimetinib+ Vemurafenib		Placebo+ Vemurafenib		Behandlungseffekt  HR [95%-KI], p-Wert
	Anzahl Patienten mit Ereignis n/N	Median (Monate) [95%-KI]	Anzahl Patienten mit Ereignis n/N	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>ECOG-PS</b>					
0	57/184	9,9 [8,6; NE]	75/164	7,5 [5,7; 8,0]	0,60 [0,42; 0,85], 0,0033
1	21/58	11,1 [7,4; NE]	51/80	5,5 [3,9; 6,0]	0,40 [0,24; 0,67], 0,0003
2	0/1	NE [NE; NE]	0	n.b.	n.b.
Fehlend	1/4	NE [7,7; NE]	2/4	NE [0,1; NE]	<0,01 [0,00; NE], 0,1869
<b>p-Wert Interaktionstest</b>					0,1959
<b>Grad der Metastasierung</b>					
M1c	55/146	9,1 [7,3; NE]	99/153	5,3 [3,8; 5,7]	0,46 [0,33; 0,64], <0,0001
M1a, M1b, IIIC	24/101	NE [9,8; NE]	29/95	NE [7,5; NE]	0,69 [0,40; 1,19], 0,1803
<b>p-Wert Interaktionstest</b>					0,1763
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n.b.: Nicht berechenbar, NE: Nicht erreicht					

Für das PFS nach Einschätzung des Prüfarztes ergeben sich ebenfalls Hinweise auf Effektmodifikation durch den ECOG-PS (Interaktionstest:  $p=0,1959$ ) und den Grad der Metastasierung (Interaktionstest:  $p=0,1763$ ). Dabei besteht sowohl für Patienten mit ECOG-PS 0 (HR [95%-KI]: 0,60 [0,42; 0,85],  $p=0,0033$ ) als auch für Patienten mit einem ECOG-PS 1 (HR [95%-KI]: 0,40 [0,24; 0,67],  $p=0,0003$ ) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cobi+Vem. Auch für Patienten mit einer Metastasierung vom Grad M1c (HR [95%-KI]: 0,46 [0,33; 0,64],  $p<0,0001$ ) besteht ein statistisch signifikanter Vorteil von Cobi+Vem gegenüber Plc+Vem. Hier liegen alle berechenbaren Effektschätzer deutlich unter der 1, was einer Verlängerung des PFS in der Cobi+Vem-Gruppe im Vergleich zu der Plc+Vem-Gruppe über alle Subgruppen hinweg entspricht.

Tabelle 4-76: Subgruppenanalysen für PFS (IRF-Einschätzung, Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 09. Mai 2014, ITT-Population)

Subgruppe Kategorie	Cobimetinib+ Vemurafenib		Placebo+ Vemurafenib		Behandlungseffekt  HR [95%-KI], p-Wert
	Anzahl Patienten mit Ereignis n/N	Median (Monate) [95%-KI]	Anzahl Patienten mit Ereignis n/N	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>ECOG-PS</b>					
0	60/184	11,7 [8,5; NE]	67/164	7,6 [6,0; 10,6]	0,75 [0,53; 1,07], 0,1080
1	21/58	11,3 [6,4; NE]	48/80	4,7 [3,8; 5,7]	0,42 [0,25; 0,71], 0,0009
2	0/1	NE [NE; NE]	0	NE [NE; NE]	n.b.
Fehlend	1/4	NE [5,6; NE]	2/4	NE [0,1; NE]	0,36 [0,03; 4,43], 0,4114
<b>p-Wert Interaktionstest</b>					0,0764
<b>Grad der Metastasierung</b>					
M1c	57/146	9,0 [6,1; NE]	91/153	5,5 [3,8; 6,0]	0,53 [0,38; 0,74], 0,0001
M1a, M1b, IIIC	25/101	11,7 [9,0; NE]	26/95	NE [7,5; NE]	0,87 [0,50; 1,51], 0,6222
<b>p-Wert Interaktionstest</b>					0,1124
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n.b.: Nicht berechenbar, NE: Nicht erreicht					

Die Subgruppenanalysen des PFS nach IRF-Einschätzung zeigt Hinweise auf Effektmodifikation durch den ECOG-PS (Interaktionstest:  $p=0,0764$ ) und den Grad der Metastasierung (Interaktionstest:  $p=0,1124$ ). Die Betrachtung der Einzelergebnisse zeigt für Patienten mit einem ECOG-PS 1 (HR [95%-KI]: 0,42 [0,25; 0,71],  $p=0,0009$ ) und Patienten mit einer Metastasierung vom Grad M1c (HR [95%-KI]: 0,53 [0,38; 0,74],  $p=0,0001$ ) einen statistisch signifikanten Vorteil von Cobi+Vem. In allen Subgruppen, in welchen ein Effektschätzer berechenbar war, zeigt der Effektschätzer in die gleiche Richtung.

Tabelle 4-77: Subgruppenanalysen für BORR (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 09. Mai 2014, ITT-Population)

Subgruppe Kategorie	Cobimetinib+ Vemurafenib		Placebo+ Vemurafenib		Behandlungseffekt
	N	n (%)	N	n (%)	RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert ARD [95%-KI], p-Wert
<b>LDH</b>					
Erhöht	112	68 (60,7)	104	34 (32,7)	1,86 [1,36; 2,54], 0,0001 3,18 [1,82; 5,56], <0,0001 0,28 [0,15; 0,41], <0,0001
Normal	130	94 (72,3)	138	76 (55,1)	1,31 [1,09; 1,58], 0,0038 2,13 [1,28; 3,55], 0,0037 0,17 [0,06; 0,29], 0,0028
Fehlend	5	5 (100,0)	6	1 (16,7)	n.b. n.b., 1,0000 n.b.
<b>p-Wert Interaktionstest</b>					0,0559
<b>Grad der Metastasierung</b>					
M1c	146	96 (65,8)	153	57 (37,3)	1,76 [1,39; 2,24], <0,0001 3,23 [2,01; 5,19], <0,0001 0,28 [0,18; 0,39], <0,0001
M1a, M1b, IIIC	101	71 (70,3)	95	54 (56,8)	1,24 [1,00; 1,54], 0,0542 1,80 [1,00; 3,24], 0,0512 0,13 [0,00; 0,27], 0,0485
<b>p-Wert Interaktionstest</b>					0,0299
<b>BRAF-Mutationsstatus</b>					
V600E	170	116 (68,2)	174	83 (47,7)	1,43 [1,19; 1,72], 0,0002 2,36 [1,52; 3,65], 0,0001 0,21 [0,10; 0,31], <0,0001
V600K	24	16 (66,7)	32	10 (31,3)	2,13 [1,19; 3,84], 0,0114 4,40 [1,42; 13,63], 0,0102 0,35 [0,11; 0,60], 0,0051
Fehlend	53	35 (66,0)	42	18 (42,9)	1,54 [1,03; 2,30], 0,0337 2,59 [1,13; 5,97], 0,0253 0,23 [0,04; 0,43], 0,0208
<b>p-Wert Interaktionstest</b>					0,1872
ARD: Absolute Risikodifferenz, BRAF: Rat fibrosarcoma Isoform B, KI: Konfidenzintervall, LDH: Laktatdehydrogenase, n.b.: Nicht berechenbar, RR: Relatives Risiko					

Für BORR liegen Hinweise auf Effektmodifikation durch die LDH (Interaktionstest:  $p=0,0559$ ) und den BRAF-Mutationsstatus (Interaktionstest:  $p=0,1872$ ) und ein Beleg für Effektmodifikation durch den Grad der Metastasierung (Interaktionstest:  $p=0,0299$ ) vor. Dabei besteht für Patienten mit einer Metastasierung vom Grad M1c ein statistisch signifikanter Vorteil unter Cobi+Vem (RR [95%-KI]: 1,76 [1,39; 2,24],  $p<0,0001$ ). In der Subgruppenanalyse nach LDH besteht sowohl für Patienten mit erhöhter (RR [95%-KI]: 1,86 [1,36; 2,54],  $p=0,0001$ ) als auch für Patienten mit normaler LDH (RR [95%-KI]: 1,31 [1,09; 1,58],  $p=0,0038$ ) ein signifikanter Vorteil für Cobi+Vem; dies ist somit eine quantitative Interaktion. Auch die Subgruppenanalyse zum BRAF-Mutationsstatus zeigt statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Cobi+Vem über alle Subgruppen hinweg. Somit ist auch dies eine quantitative Interaktion.

Tabelle 4-78: Subgruppenanalysen für DOR (Prüfarzt-Einschätzung, Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 09. Mai 2014, ITT-Population)

Subgruppe Kategorie	Cobimetinib+ Vemurafenib		Placebo+ Vemurafenib		Behandlungseffekt  HR [95%-KI], p-Wert
	Anzahl Patienten mit Ereignis n/N	Median (Monate) [95%-KI]	Anzahl Patienten mit Ereignis n/N	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>ECOG-PS</b>					
0	19/125	NE [NE; NE]	17/77	NE [5,8; NE]	0,80 [0,41; 1,53], 0,4978
1	9/39	NE [9,3; NE]	15/33	5,4 [3,9; NE]	0,33 [0,14; 0,77], 0,0072
2	0/1	NE [NE; NE]	0	NE [NE; NE]	n.b.
Fehlend	0/2	NE [NE; NE]	0/1	NE [NE; NE]	n.b.
<b>p-Wert Interaktionstest</b>					0,0675
<b>BRAF-Mutationsstatus</b>					
V600E	20/116	NE [7,4; NE]	23/83	5,8 [5,7; NE]	0,58 [0,32; 1,05], 0,0687
V600K	0/16	NE [NE; NE]	3/10	NE [3,7; NE]	<0,01 [0,00; NE], 0,0861
Fehlend	8/35	NE [9,3; NE]	6/18	NE [5,5; NE]	0,62 [0,21; 1,78], 0,3645
<b>p-Wert Interaktionstest</b>					0,1159
BRAF: Rat fibrosarcoma Isoform B, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n.b.: Nicht berechenbar, NE: Nicht erreicht					

In den Subgruppenanalysen zu DOR zeigen sich Hinweise für Effektmodifikation durch den ECOG-PS (Interaktionstest:  $p=0,0675$ ) und den BRAF-Mutationsstatus (Interaktionstest:  $p=0,1159$ ). Dabei ergibt sich für Patienten mit ECOG-PS 1 ein statistisch signifikanter Vorteil von Cobi+Vem gegenüber Plc+Vem (HR [95%-KI]: 0,33 [0,14; 0,77],  $p=0,0072$ ). In keiner Subgruppe zum BRAF-Mutationsstatus besteht ein statistisch signifikanter Unterschied

zwischen den Behandlungen. Allerdings besteht auch hier in allen Subgruppen, in welchen ein Effektschätzer berechenbar war, die gleiche Effektrichtung.

Tabelle 4-79: Subgruppenanalysen für TTR (Prüfarzt-Einschätzung, Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 09. Mai 2014, ITT-Population)

Subgruppe Kategorie	Cobimetinib+ Vemurafenib		Placebo+ Vemurafenib		Behandlungseffekt  HR [95%-KI], p-Wert
	Anzahl Patienten mit Ereignis n/N	Median (Monate) [95%-KI]	Anzahl Patienten mit Ereignis n/N	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>Geografische Region</b>					
Europa	125/125	1,9 [NE; NE]	79/79	1,9 [1,9; 1,9]	0,97 [0,73; 1,29], 0,7997
Nordamerika	18/18	1,9 [1,8; 2,0]	14/14	1,8 [1,7; 1,9]	0,67 [0,32; 1,39], 0,2932
Australien/ Neuseeland/ Andere	24/24	1,8 [1,8; 1,9]	18/18	1,9 [1,8; 3,7]	1,90 [0,98; 3,69], 0,0629
<b>p-Wert Interaktionstest</b>					0,0539
<b>ECOG-PS</b>					
0	125/125	1,9 [1,9; 1,9]	77/77	1,9 [1,9; 1,9]	0,90 [0,68; 1,20], 0,4208
1	39/39	1,8 [1,8; 1,9]	33/33	1,9 [1,9; 2,0]	1,42 [0,89; 2,26], 0,1234
2	1/1	1,6 [NE; NE]	0	NE [NE; NE]	n.b.
Fehlend	2/2	1,9 [1,8; 1,9]	1/1	5,6 [NE; NE]	n.b., 0,2253
<b>p-Wert Interaktionstest</b>					0,0920
<b>Grad der Metastasierung</b>					
M1c	96/96	1,9 [1,8; 1,9]	57/57	1,9 [1,9; 1,9]	1,34 [0,96; 1,88], 0,0869
M1a, M1b, IIIC	71/71	1,9 [1,9; 2,0]	54/54	1,9 [1,9; 1,9]	0,81 [0,57; 1,16], 0,2247
<b>p-Wert Interaktionstest</b>					0,0559
<b>Vorherige adjuvante Therapie</b>					
Ja	19/19	1,8 [1,8; 1,9]	14/14	1,9 [1,9; 3,8]	2,41 [1,14; 5,06], 0,0166
Nein	148/148	1,9 [NE; NE]	97/97	1,9 [1,9; 1,9]	0,92 [0,71; 1,19], 0,4594
<b>p-Wert Interaktionstest</b>					0,0053
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n.b.: Nicht berechenbar, NE: Nicht erreicht					

In den Subgruppenanalysen zu TTR zeigen sich Hinweise für Effektmodifikation durch die geografische Region (Interaktionstest:  $p=0,0539$ ), den ECOG-PS (Interaktionstest:  $p=0,0920$ ) und den Grad der Metastasierung (Interaktionstest:  $p=0,0559$ ). Außerdem besteht ein Beleg

für Effektmodifikation durch die vorherige adjuvante Therapie (Interaktionstest:  $p=0,0053$ ). Dabei ergibt sich lediglich für Patienten mit vorheriger adjuvanter Therapie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten Cobi+Vem (HR [95%-KI]: 2,41 [1,14; 5,06],  $p=0,0166$ ). In keiner weiteren Subgruppe besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Tabelle 4-80: Subgruppenanalysen für die Verschlechterung der Symptomskala Fatigue (Erschöpfung) des EORTC QLQ-C30 (klinisch signifikante Zunahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 09. Mai 2014, PRO-Population)

Subgruppe Kategorie	Cobimetinib+ Vemurafenib		Placebo+ Vemurafenib		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI], p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup> OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
<b>ECOG-PS</b>						
0	159	104 (65,4)	138	106 (76,8)	0,60 [0,46; 0,79], 0,0003	0,85 [0,74; 0,98], 0,0305 0,57 [0,34; 0,95] -0,11 [-0,22; -0,01]
1	48	35 (72,9)	69	41 (59,4)	1,25 [0,79; 1,97], 0,3107	1,23 [0,95; 1,59], 0,1232 1,84 [0,83; 4,08] 0,13 [-0,04; 0,31]
2	1	0 (0,0)	0	0 (0,0)	n.b.	n.b.
Fehlend	3	2 (66,7)	2	2 (100,0)	0,29 [0,03; 3,23], 0,2560	n.b.
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,0048	
<b>Vorherige adjuvante Therapie</b>						
Ja	21	9 (42,9)	19	13 (68,4)	0,39 [0,17; 0,94], 0,0304	0,63 [0,35; 1,12], 0,1144 0,35 [0,09; 1,27] -0,26 [-0,55; 0,04]
Nein	190	132 (69,5)	190	136 (71,6)	0,81 [0,64; 1,03], 0,0938	0,97 [0,85; 1,11], 0,6528 0,90 [0,58; 1,40] -0,02 [-0,11; 0,07]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,0985	
<sup>a</sup> Log-Rank Test <sup>b</sup> Wald-Test <sup>c</sup> Likelihood-Ratio Test ARD: Absolute Risikodifferenz, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n.b.: nicht berechenbar, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko						

In der Subgruppenanalyse zum Item Fatigue (Erschöpfung) zeigt sich hinsichtlich der Verschlechterung der Symptomskala ein Hinweis auf Effektmodifikation durch vorherige adjuvante Therapie (Interaktionstest:  $p=0,0985$ ). Dabei besteht in der Subgruppe der Patienten mit vorheriger adjuvanter Therapie (HR [95%-KI]: 0,39 [0,17; 0,94],  $p=0,0304$ ) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Cobi+Vem. Außerdem besteht ein Beleg für Effektmodifikation durch den ECOG-PS (Interaktionstest:  $p=0,0048$ ). Hier zeigt sich, dass in der Gruppe der Patienten mit ECOG-PS von 0 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Cobi+Vem besteht (HR [95%-KI]: 0,60 [0,46; 0,79],  $p=0,0003$ ).

Tabelle 4-81: Subgruppenanalysen für die Verschlechterung der Symptomskala Nausea (Übelkeit) und Vomiting (Erbrechen) des EORTC QLQ-C30 (klinisch signifikante Zunahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 09. Mai 2014, PRO-Population)

Subgruppe Kategorie	Cobimetinib+ Vemurafenib		Placebo+ Vemurafenib		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI], p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup> OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	130	68 (52,3)	114	46 (40,4)	1,42 [0,97; 2,06], 0,0700	1,30 [0,98; 1,71], 0,0664 1,62 [0,98; 2,70] 0,12 [0,00; 0,24]
Weiblich	81	45 (55,6)	95	57 (60,0)	0,91 [0,62; 1,35], 0,6542	0,93 [0,72; 1,19], 0,5538 0,83 [0,46; 1,52] -0,04 [-0,19; 0,10]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,1018	
<b>BRAF-Mutationsstatus</b>						
V600E	149	77 (51,7)	150	75 (50,0)	1,11 [0,81; 1,53], 0,5141	1,03 [0,83; 1,29], 0,7717 1,07 [0,68; 1,68] 0,02 [-0,10; 0,13]
V600K	17	12 (70,6)	26	10 (38,5)	2,43 [1,04; 5,68], 0,0364	1,84 [1,03; 3,26], 0,0385 3,84 [1,04; 14,21] 0,32 [0,04; 0,61]
Fehlend	45	24 (53,3)	33	18 (54,5)	0,85 [0,46; 1,58], 0,6096	0,98 [0,65; 1,48], 0,9153 0,95 [0,39; 2,35] -0,01 [-0,24; 0,21]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,1014	

Subgruppe Kategorie	Cobimetinib+ Vemurafenib		Placebo+ Vemurafenib		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI], p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup> OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
<b>Vorherige adjuvante Therapie</b>						
Ja	21	7 (33,3)	19	10 (52,6)	0,50 [0,19; 1,31], 0,1479	0,63 [0,30; 1,33], 0,2265 0,45 [0,13; 1,62] -0,19 [-0,49; 0,11]
Nein	190	106 (55,8)	190	93 (48,9)	1,22 [0,93; 1,62], 0,1575	1,14 [0,94; 1,38], 0,1831 1,32 [0,88; 1,97] 0,07 [-0,03; 0,17]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,0744	
<sup>a</sup> Log-Rank Test <sup>b</sup> Wald-Test <sup>c</sup> Likelihood-Ratio Test ARD: Absolute Risikodifferenz, BRAF: Rat fibrosarcoma Isoform B, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko						

In der Subgruppenanalyse zum Item Nausea (Übelkeit) und Vomiting (Erbrechen) zeigen sich hinsichtlich der Verschlechterung der Symptomskala Hinweise auf Effektmodifikation durch das Geschlecht (Interaktionstest:  $p=0,1018$ ), den BRAF-Mutationsstatus ( $p=0,1014$ ) und vorherige adjuvante Therapie (Interaktionstest:  $p=0,0744$ ). Es besteht lediglich in der Subgruppe der Patienten mit BRAF-Mutationsstatus V600K ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Cobi+Vem (HR [95%-KI]: 2,43 [1,04; 5,68],  $p=0,0364$ ).

Tabelle 4-82: Subgruppenanalysen für die Verschlechterung der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 (klinisch signifikante Zunahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 09. Mai 2014, PRO-Population)

Subgruppe Kategorie	Cobimetinib+ Vemurafenib		Placebo+ Vemurafenib		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI], p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup> OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
<b>Alter</b>						
<65 Jahre	156	78 (50,0)	148	98 (66,2)	0,54 [0,40; 0,72], <0,0001	0,76 [0,62; 0,92], 0,0047 0,51 [0,32; 0,81] -0,16 [-0,27; -0,05]
$\geq 65$ Jahre	55	35 (63,6)	61	38 (62,3)	0,95 [0,60; 1,51], 0,8410	1,02 [0,77; 1,35], 0,8812 1,06 [0,50; 2,25] 0,01 [-0,16; 0,19]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,0403	
<b>ECOG-PS</b>						
0	159	89 (56,0)	138	104 (75,4)	0,49 [0,36; 0,65], <0,0001	0,74 [0,63; 0,88], 0,0005 0,42 [0,25; 0,68] -0,19 [-0,30; -0,09]
1	48	22 (45,8)	69	30 (43,5)	0,98 [0,56; 1,72], 0,9643	1,05 [0,70; 1,59], 0,8002 1,10 [0,52; 2,31] 0,02 [-0,16; 0,21]
2	1	0 (0,0)	0	0	n.b.	n.b.
Fehlend	3	2 (66,7)	2	2 (100,0)	0,29 [0,03; 3,23], 0,2560	n.b.
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,0233	
<b>Vorherige adjuvante Therapie</b>						
Ja	21	6 (28,6)	19	11 (57,9)	0,32 [0,12; 0,88], 0,0210	0,49 [0,23; 1,07], 0,0750 0,29 [0,08; 1,08] -0,29 [-0,59; 0,00]
Nein	190	107 (56,3)	190	125 (65,8)	0,67 [0,52; 0,87], 0,0027	0,86 [0,73; 1,01], 0,0597 0,67 [0,44; 1,01] -0,09 [-0,19; 0,00]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,1304	
<sup>a</sup> Log-Rank Test <sup>b</sup> Wald-Test <sup>c</sup> Likelihood-Ratio Test ARD: Absolute Risikoreduktion, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n.b.: Nicht berechenbar, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko						

In der Subgruppenanalyse zum Item Schmerz zeigen sich hinsichtlich der Verschlechterung der Symptomskala Belege auf Effektmodifikation durch das Alter (Interaktionstest:  $p=0,0403$ ) und den ECOG-PS (Interaktionstest:  $p=0,0233$ ). In den Subgruppen der Patienten <65 Jahre (HR [95%-KI]: 0,54 [0,40; 0,72],  $p<0,0001$ ) und den Patienten mit ECOG-PS von 0 (HR [95%-KI]: 0,49 [0,36; 0,65],  $p<0,0001$ ) besteht jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Cobi+Vem. Außerdem besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch vorherige adjuvante Therapie (Interaktionstest:  $p=0,1304$ ). Es besteht sowohl für Patienten mit (HR [95%-KI]: 0,32 [0,12; 0,88],  $p=0,0210$ ) also auch ohne (HR [95%-KI]: 0,67 [0,52; 0,87],  $p=0,0027$ ) vorherige adjuvante Therapie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Cobi+Vem. Diese Effektmodifikation ist somit quantitativer Natur.

Tabelle 4-83: Subgruppenanalysen für die Verschlechterung der Symptomskala Atemnot des EORTC QLQ-C30 (klinisch signifikante Zunahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 09. Mai 2014, PRO-Population)

Subgruppe Kategorie	Cobimetinib+ Vemurafenib		Placebo+ Vemurafenib		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI], p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup> OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
<b>Alter</b>						
<65 Jahre	156	62 (39,7)	148	55 (37,2)	0,94 [0,65; 1,36], 0,7664	1,07 [0,80; 1,42], 0,6442 1,12 [0,70; 1,77] 0,03 [-0,08; 0,14]
$\geq 65$ Jahre	55	31 (56,4)	61	21 (34,4)	1,82 [1,04; 3,17], 0,0334	1,64 [1,08; 2,48], 0,0205 2,46 [1,16; 5,21] 0,22 [0,04; 0,40]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,0585	

Subgruppe Kategorie	Cobimetinib+ Vemurafenib		Placebo+ Vemurafenib		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI], p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
<b>ECOG-PS</b>							
0	159	68 (42,8)	138	54 (39,1)	0,99 [0,69; 1,41], 0,9595	1,09 [0,83; 1,44], 0,5265	1,16 [0,73; 1,85] 0,04 [-0,08; 0,15]
1	48	23 (47,9)	69	21 (30,4)	1,57 [0,86; 2,85], 0,1354	1,57 [0,99; 2,50], 0,0546	2,10 [0,98; 4,51] 0,17 [0,00; 0,35]
2	1	1 (100,0)	0	0	n.b.	n.b.	n.b.
Fehlend	3	1 (33,3)	2	1 (50,0)	0,82 [0,05; 13,24], 0,8864	0,67 [0,08; 5,54], 0,7074	0,50 [0,01; 19,56] -0,17 [-1,04; 0,71]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,1713		
<sup>a</sup> Log-Rank Test							
<sup>b</sup> Wald-Test							
<sup>c</sup> Likelihood-Ratio Test							
ARD: Absolute Risikoreduktion, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n.b.: Nicht berechenbar, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko							

In der Subgruppenanalyse zum Item Atemnot zeigen sich hinsichtlich der Verschlechterung der Symptomskala Hinweise auf Effektmodifikation durch das Alter (Interaktionstest:  $p=0,0585$ ) und den ECOG-PS (Interaktionstest:  $p=0,1713$ ). In der Subgruppe der  $\geq 65$ -jährigen Patienten besteht dabei ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (HR [95%-KI]: 1,82 [1,04; 3,17],  $p=0,0334$ ) zuungunsten von Cobi+Vem. In den Subgruppen zum ECOG-PS besteht in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Tabelle 4-84: Subgruppenanalysen für die Verschlechterung der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (klinisch signifikante Zunahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 09. Mai 2014, PRO-Population)

Subgruppe Kategorie	Cobimetinib+ Vemurafenib		Placebo+ Vemurafenib		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI], p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup> OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
<b>ECOG-PS</b>						
0	159	57 (35,8)	138	73 (52,9)	0,52 [0,37; 0,74], 0,0002	0,68 [0,52; 0,88], 0,0035 0,50 [0,31; 0,79] -0,17 [-0,28; -0,06]
1	48	19 (39,6)	69	26 (37,7)	0,83 [0,46; 1,52], 0,5676	1,05 [0,66; 1,67], 0,8348 1,08 [0,51; 2,31] 0,02 [-0,16; 0,20]
2	1	0 (0,0)	0	0	n.b.	n.b.
Fehlend	3	1 (33,3)	2	0 (0,0)	n.b., 0,4142	n.b.
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,1436	
<sup>a</sup> Log-Rank Test						
<sup>b</sup> Wald-Test						
<sup>c</sup> Likelihood-Ratio Test						
ARD: Absolute Risikodifferenz, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n.b.: Nicht berechenbar, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko						

Für das Item Schlaflosigkeit zeigt sich in der Subgruppenanalyse zu der Verschlechterung der Symptomskala ein Hinweis auf Effektmofifikation durch den ECOG-PS (Interaktionstest:  $p=0,1436$ ). Dabei besteht in der Gruppe der Patienten mit ECOG-PS 0 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Cobi+Vem (HR [95%-KI]: 0,52 [0,37; 0,74],  $p=0,0002$ ).

Tabelle 4-85: Subgruppenanalysen für die Verschlechterung der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (klinisch signifikante Zunahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 09. Mai 2014, PRO-Population)

Subgruppe Kategorie	Cobimetinib+ Vemurafenib		Placebo+ Vemurafenib		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI], p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup> OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
<b>LDH</b>						
Erhöht	93	27 (29,0)	87	31 (35,6)	0,77 [0,46; 1,29], 0,3334	0,81 [0,53; 1,25], 0,3450 0,74 [0,39; 1,38] -0,07 [-0,20; 0,07]
Normal	113	42 (37,2)	117	34 (29,1)	1,30 [0,82; 2,05], 0,2628	1,28 [0,88; 1,85], 0,1935 1,44 [0,83; 2,51] 0,08 [-0,04; 0,20]
Fehlend	5	2 (40,0)	5	2 (40,0)	n.b., 0,1343	1,00 [0,22; 4,56], 1,0000 1,00 [0,08; 12,56] 0,00 [-0,61; 0,61]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,1323	
<b>BRAF-Mutationsstatus</b>						
V600E	149	46 (30,9)	150	51 (34,0)	0,87 [0,58; 1,30], 0,5026	0,91 [0,65; 1,26], 0,5639 0,87 [0,53; 1,41] -0,03 [-0,14; 0,07]
V600K	17	8 (47,1)	26	5 (19,2)	2,67 [0,87; 8,21], 0,0723	2,45 [0,96; 6,23], 0,0608 3,73 [0,96; 14,59] 0,28 [0,00; 0,56]
Fehlend	45	17 (37,8)	33	11 (33,3)	1,01 [0,47; 2,17], 0,9823	1,13 [0,62; 2,09], 0,6881 1,21 [0,47; 3,11] 0,04 [-0,17; 0,26]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,0595	
<sup>a</sup> Log-Rank Test						
<sup>b</sup> Wald-Test						
<sup>c</sup> Likelihood-Ratio Test						
ARD: Absolute Risikodifferenz, BRAF: Rat fibrosarcoma Isoform B, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, LDH: Laktatdehydrogenase, n.b.: Nicht berechenbar, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko						

Für das Item Verstopfung zeigen sich in der Subgruppenanalyse zu der Verschlechterung der Symptomskala Hinweise auf Effektmodifikation durch die LDH (Interaktionstest:  $p=0,1323$ ) und durch den BRAF-Mutationsstatus (Interaktionstest:  $p=0,0595$ ). In keiner der Subgruppen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Tabelle 4-86: Subgruppenanalysen für die Verschlechterung der Symptomskala Diarrhoe (Durchfall) des EORTC QLQ-C30 (klinisch signifikante Zunahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 09. Mai 2014, PRO-Population)

Subgruppe Kategorie	Cobimetinib+ Vemurafenib		Placebo+ Vemurafenib		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI], p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup> OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
<b>Alter</b>						
<65 Jahre	156	108 (69,2)	148	60 (40,5)	2,48 [1,80; 3,41], <0,0001	1,71 [1,37; 2,13], <0,0001 3,30 [2,06; 5,29] 0,29 [0,18; 0,39]
$\geq 65$ Jahre	55	34 (61,8)	61	31 (50,8)	1,62 [0,99; 2,66], 0,0583	1,22 [0,88; 1,68], 0,2340 1,57 [0,75; 3,28] 0,11 [-0,07; 0,29]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,1049	
<b>BRAF-Mutationsstatus</b>						
V600E	149	99 (66,4)	150	64 (42,7)	2,34 [1,71; 3,22], <0,0001	1,56 [1,25; 1,94], <0,0001 2,66 [1,66; 4,25] 0,24 [0,13; 0,35]
V600K	17	10 (58,8)	26	13 (50,0)	1,08 [0,47; 2,46], 0,8371	1,18 [0,68; 2,05], 0,5647 1,43 [0,42; 4,91] 0,09 [-0,21; 0,39]
Fehlend	45	33 (73,3)	33	14 (42,4)	2,42 [1,27; 4,62], 0,0061	1,73 [1,12; 2,67], 0,0136 3,73 [1,44; 9,70] 0,31 [0,10; 0,52]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,0943	
<b>Vorherige adjuvante Therapie</b>						
Ja	21	9 (42,9)	19	9 (47,4)	1,07 [0,42; 2,71], 0,8796	0,90 [0,46; 1,79], 0,7744 0,83 [0,24; 2,90] -0,05 [-0,35; 0,26]
Nein	190	133 (70,0)	190	82 (43,2)	2,38 [1,80; 3,15], <0,0001	1,62 [1,34; 1,96], <0,0001 3,07 [2,01; 4,69] 0,27 [0,17; 0,36]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,0940	
<sup>a</sup> Log-Rank Test <sup>b</sup> Wald-Test <sup>c</sup> Likelihood-Ratio Test ARD: Absolute Risikodifferenz, BRAF: Rat fibrosarcoma Isoform B, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko						

Für das Item Diarrhoe (Durchfall) zeigen sich in der Subgruppenanalyse zu der Verschlechterung der Symptomskala Hinweise auf Effektmodifikation durch das Alter (Interaktionstest:  $p=0,1049$ ), durch den BRAF-Mutationsstatus (Interaktionstest:  $p=0,0943$ ) und durch vorherige adjuvante Therapie (Interaktionstest:  $p=0,0940$ ). Dabei besteht in der Subgruppe der <65-jährigen Patienten (HR [95%-KI]: 2,48 [1,80; 3,41],  $p<0,0001$ ) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Cobi+Vem. Außerdem ergeben sich sowohl für Patienten mit BRAF-Mutationsstatus-V600E als auch für Patienten mit fehlendem BRAF-Mutationsstatus statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Cobi+Vem (HR [95%-KI]: 2,34 [1,71; 3,22],  $p<0,0001$  bzw. 2,42 [1,27; 4,62],  $p=0,0061$ ). In der Subgruppenanalyse nach vorheriger adjuvanter Therapie besteht für Patienten ohne vorherige adjuvanter Therapie (HR [95%-KI]: 2,38 [1,80; 3,15],  $p<0,0001$ ) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Cobi+Vem.

Tabelle 4-87: Subgruppenanalysen für die Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (klinisch signifikante Abnahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 09. Mai 2014, PRO-Population)

Subgruppe Kategorie	Cobimetinib+ Vemurafenib		Placebo+ Vemurafenib		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI], p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup> OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
<b>Alter</b>						
<65 Jahre	156	83 (53,2)	148	90 (60,8)	0,68 [0,50; 0,91], 0,0107	0,87 [0,72; 1,06], 0,1813 0,73 [0,46; 1,16] -0,08 [-0,19; 0,03]
$\geq 65$ Jahre	55	34 (61,8)	61	34 (55,7)	1,32 [0,82; 2,13], 0,2594	1,11 [0,82; 1,50], 0,5061 1,29 [0,61; 2,70] 0,06 [-0,12; 0,24]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,0301	

Subgruppe Kategorie	Cobimetinib+ Vemurafenib		Placebo+ Vemurafenib		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI], p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup> OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
<b>BRAF-Mutationsstatus</b>						
V600E	149	80 (53,7)	150	84 (56,0)	0,89 [0,65; 1,21], 0,4412	0,96 [0,78; 1,18], 0,6885 0,91 [0,58; 1,44] -0,02 [-0,14; 0,09]
V600K	17	7 (41,2)	26	18 (69,2)	0,43 [0,18; 1,02], 0,0477	0,59 [0,32; 1,11], 0,1023 0,31 [0,09; 1,11] -0,28 [-0,57; 0,01]
Fehlend	45	30 (66,7)	33	22 (66,7)	0,75 [0,42; 1,32], 0,3171	1,00 [0,73; 1,37], 1,000 1,00 [0,39; 2,59] 0,00 [-0,21; 0,21]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,0946	
<sup>a</sup> Log-Rank Test <sup>b</sup> Wald-Test <sup>c</sup> Likelihood-Ratio Test ARD: Absolute Risikoreduktion, BRAF: Rat fibrosarcoma Isoform B, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko						

Für das Item globaler Gesundheitsstatus zeigt sich in der Subgruppenanalyse zu der Verschlechterung der Funktionsskala ein Hinweis auf Effektmodifikation durch den BRAF-Mutationsstatus (Interaktionstest:  $p=0,0946$ ). Dabei besteht in den Subgruppe der Patienten mit BRAF-Mutationsstatus-V600K (HR [95%-KI]: 0,43 [0,18; 1,02],  $p=0,0477$ ) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Cobi+Vem. Außerdem besteht ein Beleg auf Effektmodifikation durch das Alter (Interaktionstest:  $p=0,0301$ ), zu dem sich ebenfalls in der Subgruppe der <65-jährigen Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten Cobi+Vem zeigt.

Tabelle 4-88: Subgruppenanalysen für die Verschlechterung der Rollenfunktionsskala des EORTC QLQ-C30 (klinisch signifikante Abnahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 09. Mai 2014, PRO-Population)

Subgruppe Kategorie	Cobimetinib+ Vemurafenib		Placebo+ Vemurafenib		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI], p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup> OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
<b>Alter</b>						
<65 Jahre	156	97 (62,2)	148	95 (64,2)	0,79 [0,59; 1,05], 0,0997	0,97 [0,82; 1,15], 0,7164 0,92 [0,58; 1,46] -0,02 [-0,13; 0,09]
$\geq 65$ Jahre	55	43 (78,2)	61	40 (65,6)	1,47 [0,95; 2,26], 0,0806	1,19 [0,95; 1,50], 0,1327 1,88 [0,82; 4,31] 0,13 [-0,04; 0,29]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,0186	
<b>ECOG-PS</b>						
0	159	105 (66,0)	138	99 (71,7)	0,74 [0,56; 0,98], 0,0314	0,92 [0,79; 1,07], 0,2886 0,77 [0,47; 1,26] -0,06 [-0,16; 0,05]
1	48	32 (66,7)	69	34 (49,3)	1,46 [0,90; 2,37], 0,1156	1,35 [0,99; 1,85], 0,0576 2,06 [0,96; 4,42] 0,17 [0,00; 0,35]
2	1	0	0	0	n.b.	n.b.
Fehlend	3	3 (100)	2	2 (100)	0,83 [0,14; 4,95], 0,7389	n.b.
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,0156	
<b>Grad der Metastasierung</b>						
M1c	123	76 (61,8)	128	83 (64,8)	0,79 [0,58; 1,08], 0,1425	0,95 [0,79; 1,15], 0,6161 0,88 [0,52; 1,47] -0,03 [-0,15; 0,09]
M1a, M1b, IIIC	88	64 (72,7)	81	52 (64,2)	1,18 [0,81; 1,70], 0,3850	1,13 [0,92; 1,39], 0,2374 1,49 [0,77; 2,86] 0,09 [-0,05; 0,23]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,1015	

Subgruppe Kategorie	Cobimetinib+ Vemurafenib		Placebo+ Vemurafenib		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI], p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup> OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
<b>Vorherige adjuvante Therapie</b>						
Ja	21	12 (57,1)	19	15 (78,9)	0,53 [0,25; 1,14], 0,1016	0,72 [0,47; 1,12], 0,1473 0,36 [0,09; 1,44] -0,22 [-0,50; 0,06]
Nein	190	128 (67,4)	190	120 (63,2)	1,00 [0,78; 1,29], 0,9643	1,07 [0,92; 1,24], 0,3893 1,20 [0,79; 1,84] 0,04 [-0,05; 0,14]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,0730	
<sup>a</sup> Log-Rank Test <sup>b</sup> Wald-Test <sup>c</sup> Likelihood-Ratio Test ARD: Absolute Risikoreduktion, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n.b.: Nicht berechenbar, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko						

Für das Item Rollenfunktion zeigen sich in der Subgruppenanalyse zu der Verschlechterung der Funktionsskala Hinweise auf Effektmodifikation durch den Grad der Metastasierung (Interaktionstest:  $p=0,1015$ ) und durch vorherige adjuvante Therapie (Interaktionstest:  $p=0,0730$ ). Außerdem bestehen Belege auf Effektmodifikation durch das Alter (Interaktionstest:  $p=0,0186$ ) und den ECOG-PS (Interaktionstest:  $p=0,0156$ ). Lediglich für Patienten mit ECOG-PS 0 besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Cobi+Vem (HR [95%-KI]: 0,74 [0,56; 0,98],  $p=0,0314$ ). In keiner weiteren Subgruppe besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Tabelle 4-89: Subgruppenanalysen für die Verschlechterung der körperlichen Funktionsskala des EORTC QLQ-C30 (klinisch signifikante Abnahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 09. Mai 2014, PRO-Population)

Subgruppe Kategorie	Cobimetinib+ Vemurafenib		Placebo+ Vemurafenib		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI], p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup> OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
<b>Alter</b>						
<65 Jahre	156	63 (40,4)	148	79 (53,4)	0,58 [0,41; 0,80], 0,0012	0,76 [0,59; 0,96]; 0,0244 0,59 [0,38; 0,93] -0,13 [-0,24; -0,02]
$\geq 65$ Jahre	55	36 (65,5)	61	35 (57,4)	1,21 [0,76; 1,93], 0,4093	1,14 [0,85; 1,52]; 0,3721 1,41 [0,66; 2,99] 0,08 [-0,10; 0,26]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,0073	
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	130	61 (46,9)	114	54 (47,4)	0,91 [0,63; 1,31], 0,6213	0,99 [0,76; 1,29], 0,9446 0,98 [0,59; 1,63] 0,00 [-0,13; 0,12]
Weiblich	81	38 (46,9)	95	60 (63,2)	0,54 [0,36; 0,81], 0,0028	0,74 [0,56; 0,98], 0,0360 0,52 [0,28; 0,94] -0,16 [-0,31; -0,02]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,0459	
<b>ECOG-PS</b>						
0	159	71 (44,7)	138	82 (59,4)	0,59 [0,43; 0,81], 0,0010	0,75 [0,60; 0,94], 0,0114 0,55 [0,35; 0,87] -0,15 [-0,26; -0,04]
1	48	25 (52,1)	69	31 (44,9)	1,04 [0,61; 1,76], 0,8439	1,16 [0,80; 1,69], 0,4419 1,33 [0,64; 2,79] 0,07 [-0,11; 0,26]
2	1	0 (0,0)	0	0	n.b.	n.b.
Fehlend	3	3 (100,0)	2	1 (50,0)	3,35 [0,34; 33,36]; 0,2769	n.b.
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,0787	
<sup>a</sup> Log-Rank Test <sup>b</sup> Wald-Test <sup>c</sup> Likelihood-Ratio Test ARD: Absolute Risikodifferenz, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n.b.: Nicht berechenbar, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko						

Für das Item körperliche Funktion zeigt sich in der Subgruppenanalyse zu der Verschlechterung der Funktionsskala ein Hinweis auf Effektmodifikation durch den ECOG-PS (Interaktionstest:  $p=0,0787$ ). Für Patienten mit ECOG-PS 0 besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cobi+Vem (HR [95%-KI]: 0,59 [0,43; 0,81],  $p=0,0010$ ). Außerdem ergeben sich Belege auf Effektmodifikation durch das Alter (Interaktionstest:  $p=0,0073$ ) und das Geschlecht (Interaktionstest:  $p=0,0459$ ). Dabei besteht sowohl in der Subgruppe der <65-jährigen Patienten (HR [95%-KI]: 0,58 [0,41; 0,80],  $p=0,0012$ ) als auch in der Subgruppe der weiblichen Patienten (HR [95%-KI]: 0,54 [0,36; 0,81],  $p=0,0028$ ) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Cobi+Vem.

Tabelle 4-90: Subgruppenanalysen für die Verschlechterung der kognitiven Funktionsskala des EORTC QLQ-C30 (klinisch signifikante Abnahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte zu einer oder mehr Visiten nach Baseline) (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 09. Mai 2014, PRO-Population)

Subgruppe Kategorie	Cobimetinib+ Vemurafenib		Placebo+ Vemurafenib		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI], p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup> OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
<b>ECOG-PS</b>						
0	159	76 (47,8)	138	74 (53,6)	0,76 [0,55; 1,05], 0,0931	0,89 [0,71; 1,12], 0,3157 0,79 [0,50; 1,25] -0,06 [-0,17; 0,06]
1	48	30 (62,5)	69	31 (44,9)	1,48 [0,89; 2,46], 0,1219	1,39 [0,99; 1,96], 0,0578 2,04 [0,96; 4,34] 0,18 [0,00; 0,36]
2	1	0	0	0	n.b.	n.b.
Fehlend	3	2 (66,7)	2	1 (50,0)	2,27 [0,19; 26,53], 0,5019	1,33 [0,27; 6,61], 0,7246 2,00 [0,05; 78,25] 0,17 [-0,71; 1,04]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,0185	

Subgruppe Kategorie	Cobimetinib+ Vemurafenib		Placebo+ Vemurafenib		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI], p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
<b>Vorherige adjuvante Therapie</b>							
Ja	21	10 (47,6)	19	13 (68,4)	0,45 [0,20; 1,03], 0,0574	0,70 [0,40; 1,20], 0,1905	0,42 [0,12; 1,53] -0,21 [-0,51; 0,09]
Nein	190	98 (51,6)	190	93 (48,9)	1,00 [0,75; 1,33], 0,9956	1,05 [0,86; 1,29], 0,6081	1,11 [0,74; 1,66] 0,03 [-0,07; 0,13]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,0537		
<sup>a</sup> Log-Rank Test <sup>b</sup> Wald-Test <sup>c</sup> Likelihood-Ratio Test ARD: Absolute Risikodifferenz, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n.b.: Nicht berechenbar, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko							

Für das Item kognitive Funktion zeigt sich in der Subgruppenanalyse zu der Verschlechterung der Funktionsskalen ein Hinweis auf Effektmodifikation durch vorherige adjuvante Therapie (Interaktionstest:  $p=0,0537$ ). Außerdem besteht ein Beleg auf Effektmodifikation durch den ECOG-PS (Interaktionstest:  $p=0,0185$ ). In keiner der Subgruppen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

### Datenschnitt 19. September 2014

Tabelle 4-91: Übersicht über Interaktionstests (Datenschnitt am 19. September 2014)

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest			
	Alter (<65, ≥65)	Geschlecht	Geografische Region	Grad der Metastasierung (Strat.)
Unerwünschte Ereignisse	0,4170	0,7712	<b>0,1909</b>	0,8920
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	0,9509	0,2247	0,2121	0,7158
Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥3	0,4349	0,6439	0,5402	<b>0,0206</b>
Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 3	<b>0,0838</b>	<b>0,1689</b>	0,7313	<b>0,1721</b>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest			
	Alter (<65, ≥65)	Geschlecht	Geografische Region	Grad der Metastasierung (Strat.)
Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 4	0,2030	0,2294	0,8390	<b>0,0395</b>
Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 5	<b>0,0528</b>	0,5608	0,6038	<b>0,1538</b>
Therapieabbruch von Vem und Cobi/Plc aufgrund unerwünschter Ereignisse	0,6564	0,4161	0,7485	0,7786
Fatigue (Erschöpfung)	<b>0,0327</b>	0,5710	0,2281	0,3147
Pyrexie (Fieber)	<b>0,0546</b>	0,2720	0,5263	<b>0,1627</b>
Diarrhoe (Durchfall)	0,9353	0,5863	0,9998	<b>0,1565</b>
Nausea (Übelkeit)	0,8145	0,4554	0,2557	0,4157
Vomiting (Erbrechen)	0,5656	0,8845	0,3220	0,7182
Pneumonitis	0,4799	0,5111	0,5168	0,9967
Infektionen	0,5134	0,4592	0,2886	0,9151
Anämie	0,3263	0,6623	<b>0,0598</b>	0,6464
Hämorrhagien (Blutungen)	<b>0,0696</b>	<b>0,0798</b>	<b>0,1611</b>	0,4817
Thrombozytopenie	0,6674	<b>0,1733</b>	<b>0,1762</b>	0,8945
Erhöhungen in Leberfunktionsabnormalitäten vom CTCAE-Grad ≥3	0,4776	0,2114	0,9349	0,2043
Erhöhung der Kreatin-Phosphokinase im Serum vom CTCAE-Grad ≥3	0,2180	<b>0,0597</b>	0,8284	<b>0,1585</b>
Erhöhte Kreatin-Phosphokinase im Serum	<b>0,1237</b>	<b>0,0470</b>	0,6945	0,2266
Erhöhte ALT	0,9892	<b>0,1403</b>	0,8111	0,8715
Erhöhte AST	0,5955	<b>0,1564</b>	0,9542	<b>0,0307</b>
Retinalvenenverschluss	<b>0,0970</b>	<b>0,1041</b>	1,0000	<b>0,0965</b>
Netzhautablösung oder zentralen seröse Retinopathie	0,9292	<b>0,1975</b>	0,3758	<b>0,1044</b>
Photosensitivität vom CTCAE-Grad ≥3	0,9964	0,9973	1,0000	0,9973
Photosensitivitätsreaktionen	0,8557	0,8544	0,7777	<b>0,0256</b>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest			
	Alter (<65, ≥65)	Geschlecht	Geografische Region	Grad der Metastasierung (Strat.)
Rash/Exanthem (Hautausschlag) vom CTCAE-Grad ≥3	0,7456	0,8617	0,3530	<b>0,0061</b>
Rash/Exanthem (Hautausschlag)	0,7182	0,8748	<b>0,0096</b>	0,6009
Alopezie (Haarausfall)	0,7983	0,3004	0,8904	0,4164
Hyperkeratose	0,9989	0,8183	0,4407	0,5552
Kutane primäre Malignitäten	0,6846	0,7119	0,8094	<b>0,1842</b>
Nicht-kutanes Neoplasma	<b>0,1823</b>	<b>0,1598</b>	0,2555	0,9616
Kardiale Ereignisse/ LVEF-Reduktion vom CTCAE-Grad ≥2	<b>0,0966</b>	0,5297	0,6703	0,3877
QTc-Intervall- Verlängerung vom CTCAE-Grad ≥3	0,4320	0,2472	0,4753	0,9850
Hypertension	<b>0,1607</b>	0,3887	0,2370	0,9400
Arthralgie	0,7903	0,4115	0,9928	0,8006
Hyperglykämie/neuer Beginn eines Diabetes	0,6553	<b>0,0171</b>	0,4991	0,7254
Hypersensitivität	0,4141	0,3108	<b>0,0115</b>	0,9979
Verminderter Appetit	<b>0,1372</b>	0,8464	0,9573	0,2332
Fett gedruckte p-Werte sind statistisch signifikant zum Niveau $\alpha=0,20$ Für alle Endpunkte wurde der Interaktionstest basierend auf dem HR berechnet ALT: Alanin-Aminotransferase, AST: Aspartat-Aminotransferase, Cobi: Cobimetinib, CTCAE: Common terminology criteria for adverse events, LVEF: Links ventrikuläre Ejektionsfraktion, n.b.: Nicht berechenbar, Plc: Placebo, QTc- Intervall: korrigiertes QT Intervall, Vem: Vemurafenib				

Tabelle 4-92: Subgruppenanalysen für Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 19. September 2014, Safety-Population)

Subgruppe Kategorie	Cobimetinib+ Vemurafenib		Placebo+ Vemurafenib		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI], p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup> OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
<b>Geografische Region</b>						
Europa	183	180 (98,4)	183	177 (96,7)	1,19 [0,96; 1,46], 0,0876	1,02 [0,98; 1,05], 0,3120 2,03 [0,50; 8,26] 0,02 [-0,02; 0,05]
Nordamerika	25	25 (100,0)	26	26 (100,0)	0,89 [0,51; 1,56], 0,6329	n.b.
Australien/ Neuseeland/ Andere	39	39 (100,0)	37	37 (100,0)	0,76 [0,48; 1,21], 0,1945	n.b.
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,1909	
<sup>a</sup> Log-Rank Test <sup>b</sup> Wald-Test <sup>c</sup> Likelihood-Ratio Test ARD: Absolute Risikodifferenz, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n.b.: Nicht berechenbar, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko						

Für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch die geografische Region (Interaktionstest:  $p=0,1909$ ). Innerhalb der Subgruppen zeigen sich allerdings keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen.

Tabelle 4-93: Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 19. September 2014, Safety-Population)

Subgruppe Kategorie	Cobimetinib+ Vemurafenib		Placebo+ Vemurafenib		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI], p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup> OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
<b>Grad der Metastasierung</b>						
M1c	146	102 (69,9)	151	97 (64,2)	1,04 [0,78; 1,37], 0,8074	1,09 [0,93; 1,28], 0,3030 1,29 [0,79; 2,10] 0,06 [-0,05; 0,16]
M1a, M1b, IIIC	101	74 (73,3)	95	49 (51,6)	1,76 [1,23; 2,53], 0,0017	1,42 [1,13; 1,78], 0,0025 2,57 [1,42; 4,67] 0,22 [0,08; 0,35]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,0206	
<sup>a</sup> Log-Rank Test						
<sup>b</sup> Wald-Test						
<sup>c</sup> Likelihood-Ratio Test						
ARD: Absolute Risikodifferenz, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko						

Die Subgruppenanalysen zu unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  zeigen einen Beleg für Effektmodifikation durch den Grad der Metastasierung (Interaktionstest:  $p=0,0206$ ). Für Patienten mit Metastasierung vom Grad M1a, M1b oder IIIC besteht hier ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Cobi+Vem (HR [95%-KI]: 1,76 [1,23; 2,53],  $p=0,0017$ ).

Tabelle 4-94: Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 3 (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 19. September 2014, Safety-Population)

Subgruppe Kategorie	Cobimetinib+ Vemurafenib		Placebo+ Vemurafenib		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI], p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup> OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
<b>Alter</b>						
<65 Jahre	183	98 (53,6)	178	78 (43,8)	1,28 [0,95; 1,72], 0,1044	1,22 [0,99; 1,51], 0,0665 1,48 [0,98; 2,24] 0,10 [-0,01; 0,20]
≥65 Jahre	64	36 (56,3)	68	43 (63,2)	0,81 [0,52; 1,26], 0,3468	0,89 [0,67; 1,18], 0,4159 0,75 [0,37; 1,50] -0,07 [-0,24; 0,10]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,0838	
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	146	77 (52,7)	138	71 (51,4)	0,95 [0,69; 1,32], 0,7690	1,03 [0,82; 1,28], 0,8278 1,05 [0,66; 1,68] 0,01 [-0,10; 0,13]
Weiblich	101	57 (56,4)	108	50 (46,3)	1,37 [0,93; 2,00], 0,1033	1,22 [0,93; 1,59], 0,1441 1,50 [0,87; 2,59] 0,10 [-0,03; 0,24]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,1689	
<b>Grad der Metastasierung</b>						
M1c	146	78 (53,4)	151	78 (51,7)	0,95 [0,70; 1,31], 0,7718	1,03 [0,83; 1,28], 0,7602 1,07 [0,68; 1,69] 0,02 [-0,10; 0,13]
M1a, M1b, IIIC	101	56 (55,4)	95	43 (45,3)	1,36 [0,91; 2,03], 0,1251	1,22 [0,92; 1,62], 0,1583 1,50 [0,86; 2,64] 0,10 [-0,04; 0,24]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,1721	
<sup>a</sup> Log-Rank Test						
<sup>b</sup> Wald-Test						
<sup>c</sup> Likelihood-Ratio Test						
ARD: Absolute Risikodifferenz, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko						

Die Subgruppenanalysen zu unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad 3 zeigen einen Hinweis für Effektmodifikation durch das Alter (Interaktionstest:  $p=0,0838$ ), das Geschlecht (Interaktionstest:  $p=0,1689$ ) und den Grad der Metastasierung (Interaktionstest:  $p=0,1721$ ). Es besteht jedoch in keiner Subgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied.

Tabelle 4-95: Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 4 (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 19. September 2014, Safety-Population)

Subgruppe Kategorie	Cobimetinib+ Vemurafenib		Placebo+ Vemurafenib		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI], p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup> OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
<b>Grad der Metastasierung</b>						
M1c	146	19 (13,0)	151	17 (11,3)	1,05 [0,54; 2,03], 0,8885	1,16 [0,63; 2,13], 0,6434 1,18 [0,59; 2,37] 0,02 [-0,06; 0,09]
M1a, M1b, IIIC	101	18 (17,8)	95	5 (5,3)	3,56 [1,32; 9,61], 0,0072	3,39 [1,31; 8,76], 0,0119 3,90 [1,39; 10,99] 0,13 [0,04; 0,21]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,0395	
<sup>a</sup> Log-Rank Test						
<sup>b</sup> Wald-Test						
<sup>c</sup> Likelihood-Ratio Test						
ARD: Absolute Risikodifferenz, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko						

Die Subgruppenanalysen zu unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad 4 zeigen einen Beleg für Effektmodifikation durch den Grad der Metastasierung (Interaktionstest: p=0,0395). Bei Patienten mit Metastasierung vom Grad M1a, M1b oder IIIC (HR [95%-KI]: 3,56 [1,32; 9,61], p=0,0072) besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Cobi+Vem.

Tabelle 4-96: Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 5 (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 19. September 2014, Safety-Population)

Subgruppe Kategorie	Cobimetinib+ Vemurafenib		Placebo+ Vemurafenib		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI], p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup> OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
<b>Alter</b>						
<65 Jahre	183	3 (1,6)	178	0 (0,0)	n.b., 0,1376	n.b.
≥65 Jahre	64	2 (3,1)	68	3 (4,4)	0,64 [0,11; 3,82], 0,6180	0,71 [0,12; 4,10], 0,7004 0,70 [0,11; 4,33] -0,01 [-0,08; 0,05]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,0528	

Subgruppe Kategorie	Cobimetinib+ Vemurafenib		Placebo+ Vemurafenib		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI], p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup> OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
<b>Grad der Metastasierung</b>						
M1c	146	5 (3,4)	151	2 (1,3)	2,04 [0,39;10,68], 0,3873	2,59 [0,51; 13,12], 0,2516 2,64 [0,50; 13,84] 0,02 [-0,01; 0,06]
M1a, M1b, IIIC	101	0 (0,0)	95	1 (1,1)	n.b., 0,2912	n.b., 0,9999 n.b. -0,03 [-0,24; 0,17]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,1538	
<sup>a</sup> Log-Rank Test <sup>b</sup> Wald-Test <sup>c</sup> Likelihood-Ratio Test ARD: Absolute Risikodifferenz, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n.b.: Nicht berechenbar, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko						

Die Subgruppenanalysen zu unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad 5 zeigen Hinweise auf Effektmodifikation durch das Alter (Interaktionstest:  $p=0,0528$ ) und durch den Grad der Metastasierung (Interaktionstest:  $p=0,1538$ ). Es besteht jedoch in keiner der Subgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Tabelle 4-97: Subgruppenanalysen für Fatigue (Erschöpfung) (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 19. September 2014, Safety-Population)

Subgruppe Kategorie	Cobimetinib+ Vemurafenib		Placebo+ Vemurafenib		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI], p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup> OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
<b>Alter</b>						
<65 Jahre	183	64 (35,0)	178	49 (27,5)	1,32 [0,91; 1,92], 0,1391	1,27 [0,93; 1,73], 0,1297 1,42 [0,90; 2,22] 0,07 [-0,02; 0,17]
≥65 Jahre	64	21 (32,8)	68	31 (45,6)	0,64 [0,36; 1,11], 0,1086	0,72 [0,47; 1,11], 0,1396 0,58 [0,29; 1,18] -0,13 [-0,29; 0,04]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,0327	
<sup>a</sup> Log-Rank Test <sup>b</sup> Wald-Test <sup>c</sup> Likelihood-Ratio Test ARD: Absolute Risikodifferenz, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko						

Hinsichtlich Fatigue (Erschöpfung) besteht ein Beleg für Effektmodifikation durch das Alter (Interaktionstest: p=0,0327). In keiner der beiden Subgruppen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 4-98: Subgruppenanalysen für Pyrexie (Fieber) (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 19. September 2014, Safety-Population)

Subgruppe Kategorie	Cobimetinib+ Vemurafenib		Placebo+ Vemurafenib		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI], p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup> OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
<b>Alter</b>						
<65 Jahre	183	43 (23,5)	178	42 (23,6)	0,95 [0,62; 1,45], 0,7977	1,00 [0,69; 1,44], 0,9825 0,99 [0,61; 1,62] 0,00 [-0,09; 0,09]
≥65 Jahre	64	26 (40,6)	68	14 (20,6)	1,94 [1,01; 3,73], 0,0410	1,97 [1,14; 3,43], 0,0160 2,64 [1,22; 5,71] 0,20 [0,05; 0,35]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,0546	

Subgruppe Kategorie	Cobimetinib+ Vemurafenib		Placebo+ Vemurafenib		Behandlungseffekt		
	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI], p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup>	OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
<b>Grad der Metastasierung</b>							
M1c	146	38 (26,0)	151	37 (24,5)	0,96 [0,61; 1,51], 0,8480	1,06 [0,72; 1,57], 0,7625	1,08 [0,64; 1,83] 0,02 [-0,08; 0,11]
M1a, M1b, IIIC	101	31 (30,7)	95	19 (20,0)	1,60 [0,90; 2,84], 0,1016	1,53 [0,93; 2,52], 0,0916	1,77 [0,92; 3,42] 0,11 [-0,01; 0,23]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,1627		
<sup>a</sup> Log-Rank Test <sup>b</sup> Wald-Test <sup>c</sup> Likelihood-Ratio Test ARD: Absolute Risikodifferenz, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko							

Die Subgruppenanalysen zu Pyrexie (Fieber) zeigen Hinweise auf Effektmodifikation durch das Alter (Interaktionstest:  $p=0,0546$ ) und den Grad der Metastasierung (Interaktionstest:  $p=0,1627$ ). Bei Patienten  $\geq 65$  Jahre (HR [95%-KI]: 1,94 [1,01; 3,73],  $p=0,0410$ ) besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Cobi+Vem. Für den Grad der Metastasierung besteht in keiner der beiden Subgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Tabelle 4-99: Subgruppenanalysen für Diarrhoe (Durchfall) (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 19. September 2014, Safety-Population)

Subgruppe Kategorie	Cobimetinib+ Vemurafenib		Placebo+ Vemurafenib		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI], p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup> OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
<b>Grad der Metastasierung</b>						
M1c	146	87 (59,6)	151	38 (25,2)	3,19 [2,18; 4,69], <0,0001	2,37 [1,74; 3,21], <0,0001 4,38 [2,67; 7,19] 0,34 [0,24; 0,45]
M1a, M1b, IIIC	101	61 (60,4)	95	38 (40,0)	2,06 [1,37; 3,09], 0,0003	1,51 [1,13; 2,02], 0,0058 2,29 [1,29; 4,05] 0,20 [0,07; 0,34]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,1565	
<sup>a</sup> Log-Rank Test						
<sup>b</sup> Wald-Test						
<sup>c</sup> Likelihood-Ratio Test						
ARD: Absolute Risikodifferenz, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko						

Die Subgruppenanalysen zu Diarrhoe (Durchfall) zeigen einen Hinweis auf Effektmodifikation durch den Grad der Metastasierung (Interaktionstest: p=0,1565). Für den Grad der Metastasierung besteht in beiden Subgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Cobi+Vem. Dies ist somit eine quantitative Interaktion.

Tabelle 4-100: Subgruppenanalysen für verminderter Appetit (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 19. September 2014, Safety-Population)

Subgruppe Kategorie	Cobimetinib+ Vemurafenib		Placebo+ Vemurafenib		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI], p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup> OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
<b>Alter</b>						
<65 Jahre	183	35 (19,1)	178	31 (17,4)	1,11 [0,68; 1,80], 0,6768	1,10 [0,71; 1,70], 0,6745 1,12 [0,66; 1,91] 0,02 [-0,06; 0,10]
≥65 Jahre	64	11 (17,2)	68	19 (27,9)	0,58 [0,28; 1,22], 0,1482	0,62 [0,32; 1,19], 0,1487 0,54 [0,23; 1,24] -0,11 [-0,25; 0,03]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,1372	
<sup>a</sup> Log-Rank Test <sup>b</sup> Wald-Test <sup>c</sup> Likelihood-Ratio Test ARD: Absolute Risikodifferenz, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n.b.: Nicht berechenbar, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko						

Die Subgruppenanalysen zu verminderter Appetit zeigen einen Hinweis auf Effektmodifikation durch das Alter (Interaktionstest: p=0,1372). Innerhalb der Subgruppen zeigen sich allerdings keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen.

Tabelle 4-101: Subgruppenanalysen für Anämie (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 19. September 2014, Safety-Population)

Subgruppe Kategorie	Cobimetinib+ Vemurafenib		Placebo+ Vemurafenib		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI], p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup> OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
<b>Geografische Region</b>						
Europa	183	24 (13,1)	183	18 (9,8)	1,22 [0,66; 2,25], 0,5289	1,33 [0,75; 2,37] 0,3274 1,38 [0,72; 2,65] 0,03 [-0,03; 0,10]
Nordamerika	25	3 (12,0)	26	2 (7,7)	1,70 [0,28; 10,19], 0,5579	1,56 [0,28; 8,56] 0,6088 1,64 [0,25; 10,73] 0,04 [-0,12; 0,21]
Australien/ Neuseeland/ Andere	39	5 (12,8)	37	0 (0,0)	n.b., 0,0253	n.b. n.b. 0,15 [-0,20; 0,49]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,0598	
<sup>a</sup> Log-Rank Test <sup>b</sup> Wald-Test <sup>c</sup> Likelihood-Ratio Test ARD: Absolute Risikodifferenz, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n.b.: Nicht berechenbar, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko						

Für Anämie besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch die geografische Region (Interaktionstest: p=0,0598). Für Patienten aus Australien/ Neuseeland/ Andere Regionen lässt sich kein Effektschätzer berechnen, aber es zeigt sich ein numerischer Unterschied zuungunsten von Cobi+Vem.

Tabelle 4-102: Subgruppenanalysen für Hämorrhagien (Blutungen) (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 19. September 2014, Safety-Population)

Subgruppe Kategorie	Cobimetinib+ Vemurafenib		Placebo+ Vemurafenib		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI], p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup> OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
<b>Alter</b>						
<65 Jahre	183	26 (14,2)	178	10 (5,6)	2,28 [1,10; 4,74], 0,0230	2,53 [1,26; 5,09], 0,0093 2,78 [1,30; 5,96] 0,09 [0,03; 0,15]
≥65 Jahre	64	6 (9,4)	68	8 (11,8)	0,70 [0,24; 2,03], 0,5142	0,80 [0,29; 2,17], 0,6569 0,78 [0,25; 2,37] -0,02 [-0,13; 0,08]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,0696	
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	146	25 (17,1)	138	9 (6,5)	2,19 [1,02; 4,69], 0,0396	2,63 [1,27; 5,42], 0,0091 2,96 [1,33; 6,60] 0,11 [0,03; 0,18]
Weiblich	101	7 (6,9)	108	9 (8,3)	0,81 [0,30; 2,17], 0,6720	0,83 [0,32; 2,15], 0,7037 0,82 [0,29; 2,29] -0,01 [-0,09; 0,06]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,0798	
<b>Geografische Region</b>						
Europa	183	18 (9,8)	183	8 (4,4)	2,00 [0,87; 4,61], 0,0973	2,25 [1,00; 5,04], 0,0490 2,39 [1,01; 5,64] 0,05 [0,00; 0,11]
Nordamerika	25	5 (20,0)	26	1 (3,8)	5,61 [0,66; 48,08], 0,0747	5,20 [0,65; 41,44], 0,1195 6,25 [0,67; 57,90] 0,16 [-0,01; 0,33]
Australien/ Neuseeland/ Andere	39	9 (23,1)	37	9 (24,3)	0,82 [0,32; 2,06], 0,6675	0,95 [0,42; 2,13], 0,8983 0,93 [0,32; 2,69] -0,01 [-0,20; 0,18]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,1611	
<sup>a</sup> Log-Rank Test						
<sup>b</sup> Wald-Test						
<sup>c</sup> Likelihood-Ratio Test						
ARD: Absolute Risikodifferenz, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko						

Die Subgruppenanalysen zu Hämorrhagien (Blutungen) zeigen Hinweise auf Effektmodifikation durch das Alter (Interaktionstest: p=0,0696), durch das Geschlecht

(Interaktionstest:  $p=0,0798$ ) und die geografische Region (Interaktionstest:  $p=0,1611$ ). Bei jüngeren Patienten (<65 Jahre) (HR [95%-KI]: 2,28 [1,10; 4,74],  $p=0,0230$ ) und bei männlichen Patienten (HR [95%-KI]: 2,19 [1,02; 4,69],  $p=0,0396$ ) besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Cobi+Vem. Für die geografische Region besteht in keiner der Subgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Tabelle 4-103: Subgruppenanalysen für Thrombozytopenie (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 19. September 2014, Safety-Population)

Subgruppe Kategorie	Cobimetinib+ Vemurafenib		Placebo+ Vemurafenib		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI], p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup> OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	146	8 (5,5)	138	1 (0,7)	7,14 [0,89; 57,20], 0,0306	7,56 [0,96; 59,67], 0,0549 7,94 [0,98; 64,36] 0,05 [0,01; 0,09]
Weiblich	101	2 (2,0)	108	2 (1,9)	1,09 [0,15; 7,76], 0,9291	1,07 [0,15; 7,45], 0,9461 1,07 [0,15; 7,75] 0,00 [-0,04; 0,04]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,1733	
<b>Geografische Region</b>						
Europa	183	5 (2,7)	183	3 (1,6)	1,61 [0,38; 6,74], 0,5126	1,67 [0,40; 6,87], 0,4797 1,69 [0,40; 7,16] 0,01 [-0,02; 0,04]
Nordamerika	25	3 (12,0)	26	0 (0,0)	n.b., 0,0772	n.b. n.b. 0,14 [-0,27; 0,55]
Australien/ Neuseeland/ Andere	39	2 (5,1)	37	0 (0,0)	n.b., 0,1657	n.b.
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,1762	
<sup>a</sup> Log-Rank Test <sup>b</sup> Wald-Test <sup>c</sup> Likelihood-Ratio Test ARD: Absolute Risikodifferenz, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n.b.: Nicht berechenbar, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko						

Die Subgruppenanalysen zu Thrombozytopenie zeigen Hinweise auf Effektmodifikation durch das Geschlecht (Interaktionstest:  $p=0,1733$ ) und die geografische Region

(Interaktionstest:  $p=0,1762$ ). Bei männlichen Patienten (HR [95%-KI]: 7,14 [0,89; 57,20],  $p=0,0306$ ) besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Cobi+Vem. Für die geografische Region besteht in keiner der Subgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Tabelle 4-104: Subgruppenanalysen für Erhöhung der Kreatin-Phosphokinase im Serum vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 19. September 2014, Safety-Population)

Subgruppe Kategorie	Cobimetinib+ Vemurafenib		Placebo+ Vemurafenib		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI], p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup> OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	146	24 (16,4)	138	0 (0,0)	n.b., <0,0001	n.b.
Weiblich	101	4 (4,0)	108	1 (0,9)	4,06 [0,45; 36,38], 0,1746	4,28 [0,49; 37,63], 0,1902 4,41 [0,48; 40,16] 0,03 [-0,01; 0,07]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,0597	
<b>Grad der Metastasierung</b>						
M1c	146	10 (6,8)	151	1 (0,7)	10,57 [1,35; 82,61], 0,0049	10,34 [1,34; 79,78], 0,0250 11,03 [1,39; 87,29] 0,06 [0,02; 0,10]
M1a, M1b, IIIC	101	18 (17,8)	95	0 (0,0)	n.b., <0,0001	n.b.
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,1585	
<sup>a</sup> Log-Rank Test						
<sup>b</sup> Wald-Test						
<sup>c</sup> Likelihood-Ratio Test						
ARD: Absolute Risikodifferenz, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n.b.: Nicht berechenbar, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko						

Die Subgruppenanalysen zu Erhöhung der Kreatin-Phosphokinase im Serum vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  zeigen Hinweise auf Effektmodifikation durch das Geschlecht (Interaktionstest:  $p=0,0597$ ) und den Grad der Metastasierung (Interaktionstest:  $p=0,1585$ ). Bei männlichen Patienten lässt sich kein Effektschätzer berechnen. Es besteht jedoch ein deutlicher numerischer Unterschied zuungunsten von Cobi+Vem. Für den Grad der Metastasierung besteht in beiden Subgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Cobi+Vem. Dies ist somit eine quantitative Interaktion.

Tabelle 4-105: Subgruppenanalysen für erhöhte Kreatin-Phosphokinase im Serum (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 19. September 2014, Safety-Population)

Subgruppe Kategorie	Cobimetinib+ Vemurafenib		Placebo+ Vemurafenib		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI], p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup> OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
<b>Alter</b>						
<65 Jahre	183	51 (27,9)	178	6 (3,4)	9,14 [3,92; 21,30], <0,0001	8,27 [3,64; 18,78], <0,0001 11,08 [4,61; 26,59] 0,24 [0,17; 0,32]
≥65 Jahre	64	29 (45,3)	68	1 (1,5)	39,29 [5,35; 288,73], <0,0001	30,81 [4,32; 219,63], 0,0006 55,51 [7,26; 424,78] 0,44 [0,31; 0,56]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,1237	
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	146	63 (43,2)	138	3 (2,2)	24,34 [7,64; 77,55], <0,0001	19,85 [6,38; 61,73], <0,0001 34,16 [10,39; 112,28] 0,41 [0,33; 0,49]
Weiblich	101	17 (16,8)	108	4 (3,7)	4,78 [1,61; 14,21], 0,0018	4,54 [1,58; 13,05], 0,0049 5,26 [1,71; 16,23] 0,13 [0,05; 0,21]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,0470	
<sup>a</sup> Log-Rank Test						
<sup>b</sup> Wald-Test						
<sup>c</sup> Likelihood-Ratio Test						
ARD: Absolute Risikodifferenz, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko						

Die Subgruppenanalysen zu erhöhte Kreatin-Phosphokinase im Serum zeigen einen Hinweis auf Effektmodifikation durch das Alter (Interaktionstest: p=0,1237) und einen Beleg auf Effektmodifikation durch das Geschlecht (Interaktionstest: p=0,0470). In allen Subgruppen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Cobi+Vem. Dies sind somit quantitative Interaktionen.

Tabelle 4-106: Subgruppenanalysen für erhöhte ALT (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 19. September 2014, Safety-Population)

Subgruppe Kategorie	Cobimetinib+ Vemurafenib		Placebo+ Vemurafenib		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI], p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup> OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	146	35 (24,0)	138	18 (13,0)	1,90 [1,08; 3,36], 0,0239	1,84 [1,09; 3,09], 0,0215 2,10 [1,13; 3,92] 0,11 [0,02; 0,20]
Weiblich	101	26 (25,7)	108	26 (24,1)	1,07 [0,62; 1,85], 0,8018	1,07 [0,67; 1,71], 0,7804 1,09 [0,58; 2,05] 0,02 [-0,10; 0,13]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,1403	
<sup>a</sup> Log-Rank Test <sup>b</sup> Wald-Test <sup>c</sup> Likelihood-Ratio Test ARD: Absolute Risikodifferenz, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko						

Die Subgruppenanalysen zu erhöhte ALT zeigt einen Hinweis auf Effektmodifikation durch das Geschlecht (Interaktionstest: p=0,1403). Bei männlichen Patienten (HR [95%-KI]: 1,90 [1,08; 3,36], p=0,0239) besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Cobi+Vem.

Tabelle 4-107: Subgruppenanalysen für erhöhte AST (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 19. September 2014, Safety-Population)

Subgruppe Kategorie	Cobimetinib+ Vemurafenib		Placebo+ Vemurafenib		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI], p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup> OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	146	33 (22,6)	138	12 (8,7)	2,71 [1,40; 5,25], 0,0020	2,60 [1,40; 4,82], 0,0025 3,07 [1,51; 6,22] 0,14 [0,06; 0,22]
Weiblich	101	25 (24,8)	108	19 (17,6)	1,43 [0,79; 2,60], 0,2369	1,41 [0,83; 2,39], 0,2078 1,54 [0,79; 3,01] 0,07 [-0,04; 0,18]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,1564	

Subgruppe Kategorie	Cobimetinib+ Vemurafenib		Placebo+ Vemurafenib		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI], p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup> OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
<b>Grad der Metastasierung</b>						
M1c	146	28 (19,2)	151	22 (14,6)	1,27 [0,73; 2,23], 0,3945	1,32 [0,79; 2,19], 0,2908 1,39 [0,75; 2,57] 0,05 [-0,04; 0,13]
M1a, M1b, IIIC	101	30 (29,7)	95	9 (9,5)	3,53 [1,68; 7,44], 0,0004	3,14 [1,57; 6,25], 0,0012 4,04 [1,80; 9,06] 0,20 [0,10; 0,31]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,0307	
<sup>a</sup> Log-Rank Test <sup>b</sup> Wald-Test <sup>c</sup> Likelihood-Ratio Test ARD: Absolute Risikodifferenz, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko						

Die Subgruppenanalysen zu erhöhte AST zeigen einen Hinweis auf Effektmodifikation durch das Geschlecht (Interaktionstest:  $p=0,1564$ ) und einen Beleg für Effektmodifikation durch den Grad der Metastasierung (Interaktionstest:  $p=0,0307$ ). Bei männlichen Patienten (HR [95%-KI]: 2,71 [1,40; 5,25],  $p=0,0020$ ) besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Cobi+Vem. Auch bei Patienten mit Metastasierung vom Grad M1a, M1b oder IIIC (HR [95%-KI]: 3,53 [1,68; 7,44],  $p=0,0004$ ) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Cobi+Vem.

Tabelle 4-108: Subgruppenanalysen für Retinalvenenverschluss (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 19. September 2014, Safety-Population)

Subgruppe Kategorie	Cobimetinib+ Vemurafenib		Placebo+ Vemurafenib		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI], p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup> OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
<b>Alter</b>						
<65 Jahre	183	0 (0,0)	178	1 (0,6)	n.b., 0,3187	n.b., 0,9999 n.b. n.b.
≥65 Jahre	64	1 (1,6)	68	0 (0,0)	n.b., 0,4086	n.b. n.b. 0,04 [-0,21; 0,29]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,0970	
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	146	1 (0,7)	138	0 (0,0)	n.b., 0,3961	n.b. n.b., 0,9999
Weiblich	101	0 (0,0)	108	1 (0,9)	n.b., 0,3413	n.b. -0,03 [-0,24; 0,17]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,1041	
<b>Grad der Metastasierung</b>						
M1c	146	0 (0,0)	151	1 (0,7)	n.b., 0,3308	n.b., 0,9999 n.b. -0,03 [-0,20; 0,14]
M1a, M1b, IIIC	101	1 (1,0)	95	0 (0,0)	n.b., 0,3688	n.b. n.b. 0,03 [-0,18; 0,24]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,0965	
<sup>a</sup> Log-Rank Test						
<sup>b</sup> Wald-Test						
<sup>c</sup> Likelihood-Ratio Test						
ARD: Absolute Risikodifferenz, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n.b.: Nicht berechenbar, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko						

Für den Endpunkt Retinalvenenverschluss bestehen Hinweise auf Effektmodifikation durch das Alter (Interaktionstest: p=0,0970), das Geschlecht (Interaktionstest: p=0,1041) und den Grad der Metastasierung (Interaktionstest: p=0,0965). Es besteht jedoch in keiner der Subgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Tabelle 4-109: Subgruppenanalysen für Netzhautablösung oder zentrale seröse Retinopathie (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 19. September 2014, Safety-Population)

Subgruppe Kategorie	Cobimetinib+ Vemurafenib		Placebo+ Vemurafenib		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI], p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup> OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	146	37 (25,3)	138	2 (1,4)	18,36 [4,42; 76,19], <0,0001	17,49 [4,30; 71,17], 0,0001 23,08 [5,44; 97,91] 0,24 [0,17; 0,31]
Weiblich	101	26 (25,7)	108	5 (4,6)	6,25 [2,40; 16,28], <0,0001	5,56 [2,22; 13,92], 0,0002 7,14 [2,62; 19,46] 0,21 [0,12; 0,31]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,1975	
<b>Grad der Metastasierung</b>						
M1c	146	37 (25,3)	151	2 (1,3)	20,80 [5,01; 86,30], <0,0001	19,13 [4,70; 77,95], <0,0001 25,29 [5,97; 107,18] 0,24 [0,17; 0,31]
M1a, M1b, IIIC	101	26 (25,7)	95	5 (5,3)	5,38 [2,06; 14,01], 0,0001	4,89 [1,96; 12,21], 0,0007 6,24 [2,28; 17,05] 0,20 [0,11; 0,30]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,1044	
<sup>a</sup> Log-Rank Test <sup>b</sup> Wald-Test <sup>c</sup> Likelihood-Ratio Test ARD: Absolute Risikodifferenz, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko						

Für den Endpunkt Netzhautablösung oder zentrale seröse Retinopathie bestehen Hinweise auf Effektmodifikation durch das Geschlecht (Interaktionstest: p=0,1975) und den Grad der Metastasierung (Interaktionstest: p=0,1044). Es besteht sowohl für den Faktor Geschlecht als auch für den Faktor Grad der Metastasierung jeweils in beiden Subgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Cobi+Vem. Dies sind somit quantitative Interaktionen.

Tabelle 4-110: Subgruppenanalysen für Photosensitivitätsreaktionen (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 19. September 2014, Safety-Population)

Subgruppe Kategorie	Cobimetinib+ Vemurafenib		Placebo+ Vemurafenib		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI], p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup> OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
<b>Grad der Metastasierung</b>						
M1c	146	50 (34,2)	151	19 (12,6)	2,81 [1,65; 4,76], 0,0001	2,72 [1,69; 4,38], <0,0001 3,62 [2,01; 6,53] 0,22 [0,12; 0,31]
M1a, M1b, IIIC	101	32 (31,7)	95	26 (27,4)	1,18 [0,71; 1,99], 0,5207	1,16 [0,75; 1,79], 0,5096 1,23 [0,66; 2,28] 0,04 [-0,08; 0,17]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,0256	
<sup>a</sup> Log-Rank Test <sup>b</sup> Wald-Test <sup>c</sup> Likelihood-Ratio Test ARD: Absolute Risikodifferenz, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko						

Die Subgruppenanalysen zu Photosensitivitätsreaktionen zeigen einen Beleg für Effektmodifikation durch den Grad der Metastasierung (Interaktionstest: p=0,0256). Bei Patienten mit Metastasierung vom Grad M1c (HR [95%-KI]: 2,81 [1,65; 4,76], p=0,0001) besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Cobi+Vem.

Tabelle 4-111: Subgruppenanalysen für Rash/Exanthem (Hautausschlag) vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 19. September 2014, Safety-Population)

Subgruppe Kategorie	Cobimetinib+ Vemurafenib		Placebo+ Vemurafenib		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI], p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup> OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
<b>Grad der Metastasierung</b>						
M1c	146	16 (11,0)	151	28 (18,5)	0,57 [0,31; 1,06], 0,0703	0,59 [0,33; 1,05], 0,0708 0,54 [0,28; 1,05] -0,08 [-0,16; 0,00]
M1a, M1b, IIIC	101	24 (23,8)	95	12 (12,6)	2,05 [1,03; 4,11], 0,0366	1,88 [1,00; 3,55], 0,0507 2,16 [1,01; 4,61] 0,11 [0,00; 0,22]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,0061	
<sup>a</sup> Log-Rank Test						
<sup>b</sup> Wald-Test						
<sup>c</sup> Likelihood-Ratio Test						
ARD: Absolute Risikodifferenz, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko						

Die Subgruppenanalysen zu Rash/Exanthem (Hautausschlag) vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  zeigen einen Beleg auf Effektmodifikation durch den Grad der Metastasierung (Interaktionstest:  $p=0,0061$ ). Bei Patienten mit Metastasierung vom Grad M1a, M1b oder IIIC (HR [95%-KI]: 2,05 [1,03; 4,11],  $p=0,0366$ ) besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Cobi+Vem.

Tabelle 4-112: Subgruppenanalysen für Rash/Exanthem (Hautausschlag) (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 19. September 2014, Safety-Population)

Subgruppe Kategorie	Cobimetinib+ Vemurafenib		Placebo+ Vemurafenib		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI], p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup> OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
<b>Geografische Region</b>						
Europa	183	75 (41,0)	183	58 (31,7)	1,32 [0,94; 1,87], 0,1045	1,29 [0,98; 1,70] 0,0667 1,50 [0,97; 2,30] 0,09 [-0,01; 0,19]
Nordamerika	25	10 (40,0)	26	14 (53,8)	0,66 [0,29; 1,49], 0,3099	0,74 [0,41; 1,35] 0,3296 0,57 [0,19; 1,74] -0,14 [-0,41; 0,13]
Australien/ Neuseeland/ Andere	39	13 (33,3)	37	22 (59,5)	0,44 [0,22; 0,87], 0,0149	0,56 [0,33; 0,94] 0,0284 0,34 [0,13; 0,87] -0,26 [-0,48; -0,04]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,0096	
<sup>a</sup> Log-Rank Test						
<sup>b</sup> Wald-Test						
<sup>c</sup> Likelihood-Ratio Test						
ARD: Absolute Risikodifferenz, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko						

Für Rash/Exanthem (Hautausschlag) besteht ein Beleg für Effektmodifikation durch die geografische Region (Interaktionstest: p=0,0096). Für Patienten aus Australien/ Neuseeland/ Andere Regionen zeigt sich dabei ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cobi+Vem (HR [95%-KI]: 0,44 [0,22; 0,87], p=0,0149).

Tabelle 4-113: Subgruppenanalysen für kutane primäre Malignitäten (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 19. September 2014, Safety-Population)

Subgruppe Kategorie	Cobimetinib+ Vemurafenib		Placebo+ Vemurafenib		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI], p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup> OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
<b>Grad der Metastasierung</b>						
M1c	146	13 (8,9)	151	34 (22,5)	0,30 [0,16; 0,57], 0,0001	0,40 [0,22; 0,72], 0,0023 0,34 [0,17; 0,67] -0,14 [-0,22; -0,06]
M1a, M1b, IIIC	101	13 (12,9)	95	19 (20,0)	0,59 [0,29; 1,20], 0,1396	0,64 [0,34; 1,23], 0,1822 0,59 [0,27; 1,28] -0,07 [-0,17; 0,03]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,1842	
<sup>a</sup> Log-Rank Test						
<sup>b</sup> Wald-Test						
<sup>c</sup> Likelihood-Ratio Test						
ARD: Absolute Risikodifferenz, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko						

Die Subgruppenanalysen zu kutane primäre Malignitäten zeigen einen Hinweis auf Effektmodifikation durch den Grad der Metastasierung (Interaktionstest: p=0,1842). Bei Patienten mit Metastasierung vom Grad M1c (HR [95%-KI]: 0,30 [0,16; 0,57], p=0,0001) besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cobi+Vem.

Tabelle 4-114: Subgruppenanalysen für nicht-kutanes Neoplasma (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 19. September 2014, Safety-Population)

Subgruppe Kategorie	Cobimetinib+ Vemurafenib		Placebo+ Vemurafenib		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI], p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup> OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
<b>Alter</b>						
<65 Jahre	183	2 (1,1)	178	1 (0,6)	1,71 [0,15; 18,90], 0,6576	1,95 [0,18; 21,26], 0,5855 1,96 [0,18; 21,76] 0,01 [-0,01; 0,02]
≥65 Jahre	64	0 (0)	68	1 (1,5)	n.b., 0,2344	n.b., 1,0000 n.b. -0,04 [-0,29; 0,22]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,1823	

Subgruppe Kategorie	Cobimetinib+ Vemurafenib		Placebo+ Vemurafenib		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI], p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup> OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	146	0 (0,0)	138	1 (0,7)	n.b., 0,2745	n.b., 0,9999 n.b. -0,03 [-0,20; 0,14]
Weiblich	101	2 (2,0)	108	1 (0,9)	1,82 [0,16; 20,08], 0,6214	2,14 [0,20; 23,23], 0,5322 2,16 [0,19; 24,21] 0,01 [-0,02; 0,04]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,1598	
<sup>a</sup> Log-Rank Test <sup>b</sup> Wald-Test <sup>c</sup> Likelihood-Ratio Test ARD: Absolute Risikodifferenz, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n.b.: Nicht berechenbar, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko						

Die Subgruppenanalysen zu nicht-kutanen Neoplasmen zeigen Hinweise auf Effektmodifikationen durch das Alter (Interaktionstest:  $p=0,1823$ ) und das Geschlecht (Interaktionstest:  $p=0,1598$ ). Jedoch besteht in keiner der Subgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Tabelle 4-115: Subgruppenanalysen für kardiale Ereignisse/LVEF-Reduktion vom CTCAE-Grad  $\geq 2$  (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 19. September 2014, Safety-Population)

Subgruppe Kategorie	Cobimetinib+ Vemurafenib		Placebo+ Vemurafenib		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI], p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup> OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
<b>Alter</b>						
<65 Jahre	183	16 (8,7)	178	4 (2,2)	3,60 [1,20; 10,78], 0,0145	3,89 [1,33; 11,41], 0,0133 4,17 [1,37; 12,72] 0,06 [0,02; 0,11]
$\geq 65$ Jahre	64	5 (7,8)	68	5 (7,4)	0,89 [0,26; 3,11], 0,8612	1,06 [0,32; 3,50], 0,9206 1,07 [0,29; 3,88] 0,00 [-0,09; 0,09]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,0966	
<sup>a</sup> Log-Rank Test <sup>b</sup> Wald-Test <sup>c</sup> Likelihood-Ratio Test ARD: Absolute Risikodifferenz, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko						

Hinsichtlich kardialer Ereignisse/LVEF-Reduktion vom CTCAE-Grad  $\geq 2$  besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Alter (Interaktionstest:  $p=0,0966$ ). Für jüngere Patienten (<65 Jahre) zeigt sich dabei ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Cobi+Vem (HR [95%-KI]: 3,60 [1,20; 10,78],  $p=0,0145$ ).

Tabelle 4-116: Subgruppenanalysen für Hypertension (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 19. September 2014, Safety-Population)

Subgruppe Kategorie	Cobimetinib+ Vemurafenib		Placebo+ Vemurafenib		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI], p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup> OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
<b>Alter</b>						
<65 Jahre	183	32 (17,5)	178	13 (7,3)	2,38 [1,25; 4,55], 0,0064	2,39 [1,30; 4,41], 0,0051 2,69 [1,36; 5,32] 0,10 [0,03; 0,17]
≥65 Jahre	64	7 (10,9)	68	7 (10,3)	0,93 [0,33; 2,66], 0,8920	1,06 [0,39; 2,86], 0,9045 1,07 [0,35; 3,24] 0,01 [-0,10; 0,11]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,1607	
<sup>a</sup> Log-Rank Test <sup>b</sup> Wald-Test <sup>c</sup> Likelihood-Ratio Test ARD: Absolute Risikodifferenz, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko						

Hinsichtlich Hypertension besteht ein Hinweis auf Effektmodifikation durch das Alter (Interaktionstest: p=0,1607). Für jüngere Patienten (<65 Jahre) zeigt sich dabei ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Cobi+Vem (HR [95%-KI]: 2,38 [1,25; 4,55], p=0,0064).

Tabelle 4-117: Subgruppenanalysen für Hyperglykämie/neuer Beginn eines Diabetes (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 19. September 2014, Safety-Population)

Subgruppe Kategorie	Cobimetinib+ Vemurafenib		Placebo+ Vemurafenib		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI], p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup> OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
<b>Geschlecht</b>						
Männlich	146	8 (5,5)	138	0 (0,0)	n.b., 0,0089	n.b. n.b. 0,08 [-0,10; 0,25]
Weiblich	101	3 (3,0)	108	3 (2,8)	0,90 [0,18; 4,50], 0,8969	1,07 [0,22; 5,18], 0,9336 1,07 [0,21; 5,43] 0,00 [-0,04; 0,05]
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,0171	
<sup>a</sup> Log-Rank Test <sup>b</sup> Wald-Test <sup>c</sup> Likelihood-Ratio Test ARD: Absolute Risikodifferenz, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n.b.: Nicht berechenbar, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko						

Hinsichtlich Hyperglykämie/neuer Beginn eines Diabetes besteht ein Beleg für Effektmodifikation durch das Geschlecht (Interaktionstest:  $p=0,0171$ ). Für männliche Patienten lässt sich kein Effektschätzer berechnen. Es zeigt sich jedoch ein numerischer Unterschied zuungunsten von Cobi+Vem.

Tabelle 4-118: Subgruppenanalysen für Hypersensitivität (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 19. September 2014, Safety-Population)

Subgruppe Kategorie	Cobimetinib+ Vemurafenib		Placebo+ Vemurafenib		Behandlungseffekt	
	N	n (%)	N	n (%)	HR [95%-KI], p-Wert <sup>a</sup>	RR [95%-KI], p-Wert <sup>b</sup> OR [95%-KI] ARD [95%-KI]
<b>Geografische Region</b>						
Europa	183	4 (2,2)	183	0 (0,0)	n.b., 0,0752	n.b. n.b. 0,9999
Nordamerika	25	0 (0,0)	26	2 (7,7)	n.b., 0,1657	n.b. n.b.
Australien/ Neuseeland/ Andere	39	2 (5,1)	37	0 (0,0)	n.b., 0,1655	n.b.
<b>p-Wert Interaktionstest<sup>c</sup></b>					0,0115	
<sup>a</sup> Log-Rank Test <sup>b</sup> Wald-Test <sup>c</sup> Likelihood-Ratio Test ARD: Absolute Risikodifferenz, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n.b.: Nicht berechenbar, OR: Odds Ratio, RR: Relatives Risiko						

Für Hypersensitivität besteht ein Beleg für Effektmodifikation durch die geografische Region (Interaktionstest:  $p=0,0115$ ). Innerhalb der Subgruppen zeigen sich allerdings keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen.

**Datenschnitt 16. Januar 2015**

Tabelle 4-119: Übersicht über Interaktionstests (Datenschnitt am 16. Januar 2015)

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest							
	Alter (<65, ≥65)	Geschlecht	Geografische Region	ECOG-PS <sup>a</sup>	LDH <sup>a</sup>	Grad der Metastasierung (Strat.)	BRAF- Mutations- status <sup>a</sup>	Vorherige adjuvante Therapie
OS	0,2665	0,5001	0,3967	0,2467	0,2860	0,7626	0,7475	0,2960
PFS (Prüfarzt)	0,4910	0,9581	0,9344	0,4273	0,8211	<b>0,1142</b>	0,5495	0,9108
BORR <sup>b</sup> (Prüfarzt)	0,5151	0,9296	0,7036	n.b.	<b>0,0154</b>	<b>0,0042</b>	0,2012	0,8944
DOR (Prüfarzt)	0,7523	0,6181	0,8780	0,2684	0,6608	0,3816	0,6187	0,9585
TTR (Prüfarzt)	0,2756	0,2980	<b>0,0226</b>	0,5704	0,9175	0,7149	0,7757	<b>0,0079</b>

<sup>a</sup> Interaktionstests wurden ohne Berücksichtigung der „Fehlend“-Gruppe berechnet  
<sup>b</sup> Responder: Patienten mit CR, PR; Non-Responder: Patienten mit SD, PD oder fehlender Bewertung.  
Fett gedruckte p-Werte sind statistisch signifikant zum Niveau  $\alpha=0,20$   
Für alle Endpunkte, bis auf die BORR, wurde der Interaktionstest basierend auf dem HR berechnet  
BORR: Beste Gesamtansprechrage, BRAF: Rat fibrosarcoma Isoform B, CR: Vollständiges Tumoransprechen, DOR: Dauer des Ansprechens, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, HR: Hazard Ratio, LDH: Laktatdehydrogenase, n.b.: Nicht berechenbar, OS: Gesamtüberleben, PD: Krankheitsprogression, PFS: Progressionsfreies Überleben, PR: Teilweises Tumoransprechen, SD: Stabile Erkrankung, TTR: Zeit bis zum Ansprechen

Tabelle 4-120: Subgruppenanalysen für PFS (Prüfarzt-Einschätzung, Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 16. Januar 2015, ITT-Population)

Subgruppe Kategorie	Cobimetinib+ Vemurafenib		Placebo+ Vemurafenib		Behandlungseffekt  HR [95%-KI], p-Wert
	Anzahl Patienten mit Ereignis n/N	Median (Monate) [95%-KI]	Anzahl Patienten mit Ereignis n/N	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>Grad der Metastasierung</b>					
M1c	94/146	9,5 [7,9; 12,9]	128/153	5,5 [3,9; 5,8]	0,52 [0,40; 0,68], <0,0001
M1a, M1b, IIIC	49/101	13,4 [11,2; NE]	52/95	11,0 [7,8; 15,0]	0,73 [0,49; 1,08], 0,1098
<b>p-Wert Interaktionstest</b>					0,1142
HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, NE: Nicht erreicht					

Für das PFS nach Einschätzung des Prüfarztes ergeben sich Hinweise auf Effektmodifikation durch den Grad der Metastasierung (Interaktionstest:  $p=0,1142$ ). Dabei besteht für Patienten mit einer Metastasierung vom Grad M1c (HR [95%-KI]: 0,52 [0,40; 0,68],  $p<0,0001$ ) ein statistisch signifikanter Vorteil von Cobi+Vem gegenüber Plc+Vem.

Tabelle 4-121: Subgruppenanalysen für BORR (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 16. Januar 2015, ITT-Population)

Subgruppe Kategorie	Cobimetinib+ Vemurafenib		Placebo+ Vemurafenib		Behandlungseffekt  RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert ARD [95%-KI], p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>LDH</b>					
Erhöht	112	70 (62,5)	104	36 (34,6)	1,81 [1,34; 2,44], 0,0001 3,15 [1,80; 5,49], <0,0001 0,28 [0,15; 0,41], <0,0001
Normal	130	97 (74,6)	138	86 (62,3)	1,20 [1,02; 1,41], 0,0313 1,78 [1,05; 3,00], 0,0315 0,12 [0,01; 0,23], 0,0287
Fehlend	5	5 (100,0)	6	2 (33,3)	n.b. n.b., 0,9999 n.b.
<b>p-Wert Interaktionstest</b>					0,0154

Subgruppe Kategorie	Cobimetinib+ Vemurafenib		Placebo+ Vemurafenib		Behandlungseffekt  RR [95%-KI], p-Wert OR [95%-KI], p-Wert ARD [95%-KI], p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>Grad der Metastasierung</b>					
M1c	146	101 (69,2)	153	63 (41,2)	1,68 [1,35; 2,09], <0,0001 3,21 [1,99; 5,16], <0,0001 0,28 [0,17; 0,39], <0,0001
M1a, M1b, IIIC	101	71 (70,3)	95	61 (64,2)	1,09 [0,90; 1,33], 0,3663 1,32 [0,73; 2,40], 0,3643 0,06 [-0,07; 0,19], 0,3635
<b>p-Wert Interaktionstest</b>					0,0042
ARD: Absolute Risikodifferenz, KI: Konfidenzintervall, LDH: Laktatdehydrogenase, n.b.: Nicht berechenbar, RR: Relatives Risiko					

Für BORR liegen Belege für Effektmodifikation durch die LDH (Interaktionstest:  $p=0,0154$ ) und den Grad der Metastasierung (Interaktionstest:  $p=0,0042$ ) vor. Dabei besteht für Patienten mit einer Metastasierung vom Grad M1c ein statistisch signifikanter Vorteil unter Cobi+Vem (RR [95%-KI]: 1,68 [1,35; 2,09],  $p<0,0001$ ). In der Subgruppenanalyse nach LDH besteht sowohl für Patienten mit erhöhter (RR [95%-KI]: 1,81 [1,34; 2,44],  $p=0,0001$ ) als auch für Patienten mit normaler LDH (RR [95%-KI]: 1,20 [1,02; 1,41],  $p=0,0313$ ) ein signifikanter Vorteil für Cobi+Vem; dies ist somit eine quantitative Interaktion.

Tabelle 4-122: Subgruppenanalysen für TTR (Prüfarzt-Einschätzung, Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 16. Januar 2015, ITT-Population)

Subgruppe Kategorie	Cobimetinib+ Vemurafenib		Placebo+ Vemurafenib		Behandlungseffekt  HR [95%-KI], p-Wert
	Anzahl Patienten mit Ereignis n/N	Median (Monate) [95%-KI]	Anzahl Patienten mit Ereignis n/N	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>Geografische Region</b>					
Europa	130/130	1,9 [1,9; 2,0]	91/91	1,9 [1,9; 2,0]	1,34 [1,02; 1,76], 0,0347
Nordamerika	18/18	1,9 [1,8; 2,0]	14/14	1,8 [1,7; 1,9]	0,51 [0,24; 1,11], 0,0947
Australien/ Neuseeland/ Andere	24/24	1,9 [1,8; 3,5]	19/19	1,9 [1,8; 3,8]	1,10 [0,59; 2,03], 0,8067
<b>p-Wert Interaktionstest</b>					0,0226

Subgruppe Kategorie	Cobimetinib+ Vemurafenib		Placebo+ Vemurafenib		Behandlungseffekt  HR [95%-KI], p-Wert
	Anzahl Patienten mit Ereignis n/N	Median (Monate) [95%-KI]	Anzahl Patienten mit Ereignis n/N	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>Vorherige adjuvante Therapie</b>					
Ja	19/19	1,8 [1,8; 1,9]	14/14	2,0 [1,9; 5,6]	3,08 [1,39; 6,84], 0,0039
Nein	153/153	1,9 [1,9; 2,0]	110/110	1,9 [1,9; 2,0]	1,08 [0,85; 1,39], 0,5333
<b>p-Wert Interaktionstest</b>					0,0079
HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall					

In den Subgruppenanalysen zu TTR zeigen sich Belege auf Effektmodifikation durch die geografische Region (Interaktionstest:  $p=0,0226$ ) und durch die vorherige adjuvante Therapie (Interaktionstest:  $p=0,0079$ ). Dabei ergibt sich für Patienten aus Europa (HR [95%-KI]: 1,34 [1,02; 1,76],  $p=0,0347$ ) und für Patienten mit vorheriger adjuvanter Therapie (HR [95%-KI]: 3,08 [1,39; 6,84],  $p=0,0039$ ) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten Cobi+Vem.

**Datenschnitt 28. August 2015**

Tabelle 4-123: Übersicht über Interaktionstests (Datenschnitt am 28. August 2015)

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest							
	Alter ( <b>&lt;65, ≥65</b> )	Geschlecht	Geografische Region	ECOG-PS <sup>a</sup>	LDH <sup>a</sup>	Grad der Metastasierung (Strat.)	BRAF- Mutations- status <sup>a</sup>	Vorherige adjuvante Therapie
Gesamtüberleben	0,2668	0,7201	0,6963	<b>0,0877</b>	0,3460	0,3464	0,8960	0,8252

<sup>a</sup> Interaktionstests wurden ohne Berücksichtigung der „Fehlend“-Gruppe berechnet  
Fett gedruckte p-Werte sind statistisch signifikant zum Niveau  $\alpha=0,20$   
Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde der Interaktionstest basierend auf dem HR berechnet  
BRAF: Rat fibrosarcoma Isoform B, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, LDH: Laktatdehydrogenase

Tabelle 4-124: Subgruppenanalysen für Gesamtüberleben (OS) (Studie GO28141 [coBRIM], Datenschnitt: 28. August 2015, ITT-Population)

Subgruppe Kategorie	Cobimetinib+ Vemurafenib		Placebo+ Vemurafenib		Behandlungseffekt  HR [95%-KI], p-Wert
	Anzahl Patienten mit Ereignis n/N	Median (Monate) [95%-KI]	Anzahl Patienten mit Ereignis n/N	Median (Monate) [95%-KI]	
<b>ECOG-PS</b>					
0	83/184	23,8 [20,3; NE]	83/164	19,8 [17,4; 27,8]	0,80 [0,59; 1,09], 0,1588
1	28/58	21,8 [13,3; NE]	56/80	11,7 [9,1; 15,9]	0,53 [0,34; 0,84], 0,0062
2	0/1	NE [NE; NE]	0	n.b.	n.b.
Fehlend	3/4	15,7 [9,2; 19,4]	2/4	NE [0,1; NE]	4,34 [0,42; 44,42], 0,1831
<b>p-Wert Interaktionstest</b>					0,0877
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, n.b.: Nicht berechenbar, NE: Nicht erreicht					

Für das OS ergibt sich ein Hinweis auf Effektmodifikation durch den ECOG-PS (Interaktionstest:  $p=0,0877$ ). Dabei besteht für Patienten mit einem ECOG-PS 1 (HR [95%-KI]: 0,53 [0,34; 0,84],  $p=0,0062$ ) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cobi+Vem.

#### 4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.*

Die Studienpopulation der multinationalen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase III Studie GO28141 (coBRIM) umfasst erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation. Es wurden 495 Patienten in die Studie eingeschlossen und, im Verhältnis 1:1, 247 Patienten zu Cobi+Vem und 248 Patienten zu Plc+Vem randomisiert. Das Verzerrungspotential der Studie wurde als niedrig eingestuft.

## Mortalität

In der Analyse des **OS** zeigt sich zum ersten Interim-Datenschnitt am 09. Mai 2014 eine zum Niveau  $\alpha=0,05$  statistisch signifikante Verlängerung der Dauer des OS (HR [95%-KI]: 0,64 [0,42; 0,996],  $p=0,0463$ ) für den Cobi+Vem-Arm, entsprechend einer Reduktion des Risikos zu versterben von 36%.

Zum zweiten Datenschnitt am 16. Januar 2014 zeigt sich eine Verlängerung der Dauer des OS (HR [95%-KI]: 0,65 [0,049; 0,87]) für den Cobi+Vem-Arm, entsprechend einer Reduktion des Risikos zu versterben von 35%.

Das OS ist unter der Behandlung mit Cobi+Vem in der **finalen konfirmatorischen Analyse** vom Datenschnitt am 28. August 2015 statistisch signifikant länger als unter der Behandlung mit Plc+Vem (HR [95%-KI]: 0,70 [0,55; 0,90],  $p=0,005$ ). Das Sterberisiko für Patienten, die Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib erhielten, verringerte sich um 30%, verglichen mit Patienten, die mit Plc+Vem behandelt wurden. Das mediane OS im Cobi+Vem-Arm betrug 22,3 Monate, im Vergleich zu 17,4 Monaten im Plc+Vem-Arm. Dies entspricht einer Verlängerung des medianen OS von 4,9 Monaten.

## Morbidität

Das **PFS gemäß IRF-Einschätzung** zeigt zum Datenschnitt am 09. Mai 2014 eine statistisch signifikante Verbesserung unter einer Behandlung mit Cobi+Vem im Vergleich zu Plc+Vem (HR [95%-KI]: 0,59 [0,45; 0,79],  $p=0,0003$ ), entsprechend einer 41%-igen Reduktion des Progressionsrisikos. Das mediane PFS lag im Cobi+Vem-Arm bei 11,3 Monaten und im Plc+Vem-Arm bei 6,0 Monaten. Dies entspricht einer 5,3-monatigen Verlängerung des PFS unter einer Cobi+Vem-Therapie gegenüber einer Plc+Vem-Therapie.

Auch in der **Prüfarzt-Beurteilung des PFS**, dem primären Endpunkt der Studie, zeigt sich zum Datenschnitt am 09. Mai 2014 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cobi+Vem (HR [95%-KI]: 0,51 [0,39; 0,68],  $p<0,0001$ ), mit einer Verbesserung des medianen PFS um 3,7 Monate auf 9,9 Monate im Cobi+Vem-Arm von 6,2 Monaten im Plc+Vem-Arm.

Der statistisch signifikante Unterschied zugunsten von Cobi+Vem bestätigt sich in der Prüfarzt-Beurteilung des PFS zum Datenschnitt am 16. Januar 2015 (HR [95%-KI]: 0,58 [0,46; 0,72],  $p<0,001$ ). Das mediane PFS liegt dabei im Cobi+Vem-Arm bei 12,3 Monaten und im Plc+Vem-Arm bei 7,2 Monaten, entsprechend einer 5,1-monatigen Verlängerung des PFS.

Bezüglich der **BORR** erreichte ein statistisch signifikant höherer Anteil an Cobi+Vem-Patienten (167 [67,6%] Patienten) zum Datenschnitt am 09. Mai 2014 ein bestätigtes Tumorsprechen (CR oder PR) im Vergleich zu Plc+Vem-Patienten (111 [44,8%] Patienten). Das RR [95%-KI] beträgt 1,51 [1,28; 1,78], statistisch signifikant zugunsten von Cobi+Vem mit  $p<0,0001$ . Dieses Ergebnis bestätigt sich zum Datenschnitt am 16. Januar 2015, zu dem 172 (69,6%) Cobi+Vem-Patienten und 124 (50,0%) Plc+Vem-Patienten ein bestätigtes Tumorsprechen erreichten (RR [95%-KI]: 1,39 [1,20; 1,62] mit  $p<0,0001$ ). Der

Unterschied zwischen den Behandlungen hinsichtlich **DOR** ist zum Datenschnitt am 09. Mai 2014 ebenfalls statistisch signifikant zugunsten von Cobi+Vem (HR [95%-KI]: 0,51 [0,30; 0,85], p=0,0084). Dieser Vorteil der Therapie mit Cobi+Vem bestätigt sich ebenfalls zum Datenschnitt am 16. Januar 2015 (HR [95%-KI]: 0,60 [0,44; 0,83], p=0,0019).

Die mediane **TTR** lag zum Datenschnitt am 09. Mai 2014 in beiden Behandlungsarmen bei 1,9 Monaten. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (HR [95%-KI]: 1,05 [0,81; 1,34], p=0,7441). Zum Datenschnitt am 16. Januar 2015 lag die Zeit bis zum Ansprechen erneut in beiden Armen bei 1,9 Monaten, ohne statistisch signifikanten Unterschied (HR [95%-KI]: 1,15 [0,90; 1,46], p=0,2450).

Die Analysen bezüglich der **Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30** (entsprechend einer Zunahme der Scores um  $\geq 10$  Punkte) zeigen zum Datenschnitt am 09. Mai 2014 beim Item **Fatigue (Erschöpfung)** einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Cobi+Vem (HR [95%-KI]: 0,76 [0,60; 0,96], p=0,0224). Ein weiterer statistischer Vorteil einer Cobi+Vem-Behandlung gegenüber der Plc+Vem-Behandlung besteht bezüglich des Items **Schmerz** (HR [95%-KI]: 0,63 [0,49; 0,81], p=0,0003) und des Items **Schlaflosigkeit** (HR [95%-KI]: 0,61 [0,45; 0,82], p=0,0011). Für diese Symptome ergab sich eine Reduktion der Verschlechterung von 24 bis 39%. Bei dem Symptom **Diarrhoe (Durchfall)** besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen, der zuungunsten von Cobi+Vem ausgeprägt ist (HR [95%-KI]: 2,16 [1,66; 2,83], p<0,0001).

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Die Analyse zur **Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30** (entsprechend einer Abnahme der Scores um  $\geq 10$  Punkte) zeigt zum Datenschnitt vom 09. Mai 2014 für die **soziale Funktion** einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Cobi+Vem (HR [95%-KI]: 0,78 [0,60; 1,00], p=0,0487). Zusätzlich dazu zeigt sich hinsichtlich des Items **körperliche Funktion** ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Cobi+Vem (HR [95%-KI]: 0,71 [0,54; 0,93], p=0,0150). Dies entspricht einer Reduktion der Verschlechterung von 22 bzw. 29%.

Die Ergebnisse zu den **Symptomskalen des EORTC QLQ-C30** sind unter dem Abschnitt Morbidität beschrieben.

Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der VAS des **EQ-5D** zeigt sich zum Datenschnitt am 09. Mai 2014 im **MMRM** hinsichtlich des Parameters **Gesundheitsstatus basierend auf VAS** ein statistisch signifikanter Unterschied (Differenz der LS Means=2,98; p=0,0448) zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Cobi+Vem.

## Sicherheit

Im Folgenden werden zur Zusammenfassung der Sicherheit lediglich die Ergebnisse aus der Analyse zur Zeit bis zum ersten Ereignis zugrundegelegt, da dies die relevante Analyse darstellt.

Die Kombination des BRAF-Inhibitors Vemurafenib mit dem MEK-Inhibitor Cobimetinib hat den Therapieerfolg des BRAF-positiven metastasierten Melanoms gegenüber der Vemurafenib-Monotherapie und vor allem gegenüber früheren Therapieoptionen vor Zulassung von Vemurafenib im Jahr 2012 deutlich verbessert. Diese Therapiekombination verursacht ein charakteristisches vorhersagbares Nebenwirkungsprofil. Für den behandelnden Dermatoonkologen bzw. Onkologen sind die mit BRAF- und MEK-Inhibitoren verbundenen, im Vergleich zu älteren Therapien unterschiedlichen Nebenwirkungen vorhersehbar, klinisch einfach und sicher zu diagnostizieren und in der Regel einfach, größtenteils durch Dosismodifikationen oder Therapiepausen zu therapieren. Einfache Therapiealgorithmen sind für das Management der BRAF- und MEK-Inhibitor Nebenwirkungen kürzlich entwickelt worden und im RMP beschrieben [82]. Anders als bei früheren Therapieoptionen des metastasierten Melanoms sind diese Nebenwirkungen auch in der Kombination des BRAF-Inhibitor Vemurafenib mit dem MEK-Inhibitor Cobimetinib eher niedergradig und nicht lebensbedrohlich. Sie traten meist zu Beginn der Therapie auf und waren voll oder teilweise reversibel [82].

Spezifische Therapie-assoziierte unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad  $\geq 3$ , die unter Cobi+Vem häufiger auftraten, waren vor allem erhöhte Laborparameter. Unter Plc+Vem traten häufiger Hauttoxizitäten wie z. B. das Plattenepithelkarzinom der Haut auf. In der jeweiligen Einzelbetrachtung der unerwünschten Ereignisse vom CTCAE-Grad 3, 4 und 5 bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Wenn neben der rein quantitativ-statistischen Analyse der Sicherheitsendpunkte die Patientenrelevanz und die Qualität der Sicherheitsendpunkte berücksichtigt werden, ist das komparative Nutzen/Risiko-Profil Cobi+Vem vs. Plc+Vem bei Therapie-assoziierten unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  ausgewogen. Im Cobi+Vem-Arm gab es nur einen Fall, in dem ein CTCAE-Ereignis vom Grad 5 als Therapie-assoziiert eingestuft wurde.

Bei unerwünschten Ereignissen, die zu einem Therapieabbruch führten, besteht ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten der Kombination Cobi+Vem vs. Plc+Vem. Die am häufigsten genannten Gründe für den Abbruch beider Therapien waren erhöhte Laborwerte, Rash/Exanthem (Hautausschlag) und seröse Retinopathie. Einfache Algorithmen zur Behandlung der Nebenwirkungen der BRAF- und MEK-Inhibitoren sind kürzlich entwickelt und im RMP beschrieben worden, um unnötige Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen zukünftig möglichst zu vermeiden. Therapieabbrüche werden mit wachsender klinischer Erfahrung mit BRAF- und MEK-Inhibitoren einen immer geringeren Einfluss auf das Nutzen/Risiko-Profil der Kombination Cobi+Vem haben [82].

Für die folgenden unerwünschten Ereignisse unter BRAF- und MEK-Inhibitoren bestand kein statistischer Unterschied zwischen den Therapiearmen: Fatigue (Erschöpfung), Pyrexie

(Fieber), Pneumonitis, Infektionen, Anämie, Thrombozytopenie, Rash/Exanthem (Hautausschlag), QTc-Intervall-Verlängerung vom CTCAE-Grad  $\geq 3$ .

Neben den Laborwertveränderungen, hier vor allem Erhöhung der Leberwerte und der Kreatin-Phosphokinase im Serum, wurden gastrointestinale Ereignisse, die seröse Retinopathie und kardiologische Ereignisse sowie phototoxische Ereignisse im Kombinationsarm Cobi+Vem häufiger beobachtet. Diese Nebenwirkungen waren entweder nicht patientenrelevant (Laborwerte), ließen sich einfach klinisch kontrollieren oder waren reversibel (gastrointestinale Ereignisse, die seröse Retinopathie und kardiologische Ereignisse).

Dermatotoxische Ereignisse, wie z. B. sekundäre Neoplasien (Plattenepithelkarzinom), traten im Kombinationsarm Cobi+Vem seltener auf. Außerdem sind weniger Fälle von Alopezie aufgetreten.

Tabelle 4-125: Zusammenfassung der statistisch signifikanten Ergebnisse aus der RCT GO28141 (coBRIM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (für die Nutzenbewertung herangezogenen Datenschnitte)

	<b>Cobimetinib+ Vemurafenib n / N (%)</b>	<b>Placebo+ Vemurafenib n / N (%)</b>	<b>Vergleich Effektschätzer Cobi+Vem vs. Plc+Vem [95% KI] p-Wert</b>
<b>Mortalität</b>			
Gesamtüberleben	114 / 247 (46,2%) 22,3 Monate [20,3; NE]	141 / 248 (56,9%) 17,4 Monate [15,0; 19,8]	HR: 0,70 [0,55; 0,90] p=0,005
<b>Morbidität</b>			
Progressionsfreies Überleben			
Progressionsfreies Überleben bewertet durch IRF	82 / 247 (33,2%) 11,3 Monate [8,5; NE]	117 / 248 (47,2%) 6,0 Monate [5,6; 7,5]	HR: 0,59 [0,45; 0,79] p=0,0003
Progressionsfreies Überleben bewertet durch den Prüfarzt	79 / 247 (32,0%) 9,9 Monate [9,0; NE]	128 / 248 (51,6%) 6,2 Monate [5,6; 7,4]	HR: 0,51 [0,39; 0,68] p<0,0001
Tumoransprechen			
Beste Gesamtansprechrates	167 / 247 (67,6%)	111 / 248 (44,8%)	RR: 1,51 [1,28; 1,78] p<0,0001
Dauer des Ansprechens	NE [9,3; NE]	7,3 [5,8; NE]	HR: 0,51 [0,30; 0,85] p=0,0084
Symptomatik des EORTC QLQ-C30 – Anteil Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung und Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung			
Fatigue (Erschöpfung)	141 / 211 (66,8%)	149 / 209 (71,3%)	HR: 0,76 [0,60; 0,96] p=0,0224
Schmerz	113 / 211 (53,6%)	136 / 209 (65,1%)	HR: 0,63 [0,49; 0,81] p=0,0003

	<b>Cobimetinib+ Vemurafenib n / N (%)</b>	<b>Placebo+ Vemurafenib n / N (%)</b>	<b>Vergleich Effektschätzer Cobi+Vem vs. Plc+Vem [95% KI] p-Wert</b>
Schlaflosigkeit	77 / 211 (36,5%)	99 / 209 (47,4%)	HR: 0,61 [0,45; 0,82] p=0,0011
Diarrhoe (Durchfall)	142 / 211 (67,3%)	91 / 209 (43,5%)	HR: 2,16 [1,66; 2,83] p<0,0001
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>			
Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 – Anteil Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung und Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung			
Körperliche Funktion	99 / 211 (46,9%)	114 / 209 (54,5%)	HR: 0,71 [0,54; 0,93] p=0,0150
Soziale Funktion	116 / 211 (55,0%)	127 / 209 (60,8%)	HR: 0,78 [0,60; 1,00] p=0,0487
EQ-5D			
Gesundheitsstatus basierend auf VAS	Veränderung MW <sup>a</sup> (SE): -0,38 (1,21)	Veränderung MW <sup>a</sup> (SE): -3,36 (1,27)	MWD <sup>b</sup> : 2,98 [0,07; 5,89] p=0,0448
<b>Sicherheit</b>			
Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE Grad ≥3	176 / 247 (71,3%)	146 / 246 (59,3%)	HR: 1,30 [1,04; 1,61] p=0,0191
Therapieabbrüche von Cobi/Plc aufgrund unerwünschter Ereignisse	47 / 247 (19,0%)	24 / 246 (9,8%)	HR: 1,86 [1,13; 3,04] p=0,0124
Diarrhoe (Durchfall)	148 / 247 (59,9%)	76 / 246 (30,9%)	HR: 2,60 [1,97; 3,44] p<0,0001
Nausea (Übelkeit)	102 / 247 (41,3%)	62 / 246 (25,2%)	HR: 1,80 [1,31; 2,47] p=0,0002
Vomiting (Erbrechen)	60 / 247 (24,3%)	31 / 246 (12,6%)	HR: 2,03 [1,32; 3,13] p=0,0011
Erhöhung der Kreatin-Phosphokinase im Serum vom CTCAE-Grad ≥3	28 / 247 (11,3%)	1 / 246 (0,4%)	HR: 28,50 [3,88; 209,49] p<0,0001
Erhöhte Kreatin-Phosphokinase im Serum	80 / 247 (32,4%)	7 / 246 (2,8%)	HR: 13,03 [6,01; 28,22] p<0,0001
Erhöhte AST	58 / 247 (23,5%)	31 / 246 (12,6%)	HR: 1,93 [1,24; 2,98] p=0,0026
Netzhautablösung oder zentrale seröse Retinopathie	63 / 247 (25,5%)	7 / 246 (2,8%)	HR: 9,72 [4,45; 21,23] p<0,0001
Photosensitivität vom CTCAE-Grad ≥3	9 / 247 (3,6%)	0 / 246 (0%)	HR: n.b. p=0,0033

	<b>Cobimetinib+ Vemurafenib n / N (%)</b>	<b>Placebo+ Vemurafenib n / N (%)</b>	<b>Vergleich Effektschätzer Cobi+Vem vs. Plc+Vem [95% KI] p-Wert</b>
Photosensitivitätsreaktionen	82 / 247 (33,2%)	45 / 246 (18,3%)	HR: 1,84 [1,28; 2,65] p=0,0008
Alopezie (Haarausfall)	37 / 247 (15,0%)	73 / 246 (29,7%)	HR: 0,41 [0,28; 0,61] p<0,0001
Hyperkeratose	27 / 247 (10,9%)	75 / 246 (30,5%)	HR: 0,28 [0,18; 0,44] p<0,0001
Kutane primäre Malignitäten	26 / 247 (10,5%)	53 / 246 (21,5%)	HR: 0,40 [0,25; 0,65] p=0,0001
Hypertension	39 / 247 (15,8%)	20 / 246 (8,1%)	HR: 1,88 [1,09; 3,22] p=0,0199
Bei den Endpunkten Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und Tumorsprechen basiert die Auswertung auf der ITT-Population.			
Bei den Endpunkten basierend auf dem EORTC QLQ-C30 und dem EQ-5D basiert die Auswertung auf der PRO-Population.			
Bei den Sicherheitsendpunkten basiert die Auswertung auf der SAP ( <i>Safety Analysis Population, as treated</i> ).			
<sup>a</sup> Veränderung der LS Means adjustiert für Stratifikationsfaktoren geografische Region und Grad der Metastasierung			
<sup>b</sup> Differenz der LS Means adjustiert für Stratifikationsfaktoren geografische Region und Grad der Metastasierung			
AST: Aspartat-Aminotransferase, Cobi: Cobimetinib, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30, EQ-5D: EuroQol-5 dimension, HR: Hazard Ratio, IRF: Independent Review Facility, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, n.b.: Nicht berechenbar, NE: Nicht erreicht, Plc: Placebo, RR: Relatives Risiko, SE: Standardfehler, VAS: Visuelle Analogskala, Vem: Vemurafenib			

Bei folgenden Endpunkten zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen:

**Morbidität:**

- Zeit bis zum Ansprechen (TTR)
- EORTC QLQ-C30 Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung für Nausea (Übelkeit) und Vomiting (Erbrechen), Atemnot, Appetitlosigkeit, Verstopfung

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität:**

- EORTC QLQ-C30 Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung für globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion

*Sicherheit:*

- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 3, unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 4, unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad 5, Therapieabbrüche von Vem und Cobi/Plc aufgrund unerwünschter Ereignisse, Therapieabbrüche von Vem aufgrund unerwünschter Ereignisse, Fatigue (Erschöpfung), Pyrexie (Fieber), verminderter Appetit, Pneumonitis, Infektionen, Anämie, Hämorrhagien (Blutungen), Thrombozytopenie, Erhöhungen in Leberfunktionsabnormitäten vom CTCAE-Grad  $\geq 3$ , erhöhte ALT, Retinalvenenverschluss, Rash/Exanthem (Hautausschlag) vom CTCAE-Grad  $\geq 3$ , Rash/Exanthem (Hautausschlag), nicht-kutanes Neoplasma, kardiale Ereignisse/LVEF-Reduktion vom CTCAE-Grad  $\geq 2$ , QTc-Intervall-Verlängerung vom CTCAE-Grad  $\geq 3$ , Arthralgie, Hyperglykämie/neuer Beginn eines Diabetes, Hypersensitivität

In den durchgeführten Subgruppenanalysen wurden keine fazitrelevanten Interaktionen gefunden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

### 4.3.2 Weitere Unterlagen

#### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

##### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

##### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt*

*analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

*Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-126: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

#### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-127: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-128: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-129: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-130: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1.2)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### **4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-131: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

##### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-132: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-133: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

**4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

**4.3.2.3 Weitere Untersuchungen**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

**4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

**4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen**

*Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.*

*Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

*Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

Nicht zutreffend.

**4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen****4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-134: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen**

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.*

Nicht zutreffend.

### **4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

#### **4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

#### **Ergebnissicherheit bei einer pivotalen Studie**

Im Rahmen einer Nutzenbewertung ist in der Regel die Anforderung für Aussagen mit der Qualität ‚Beleg‘, dass zwei voneinander unabhängig durchgeführte Studien mit endpunktbezogener hoher Ergebnissicherheit und entsprechenden statistisch signifikanten Effekten vorliegen. Es besteht bei der frühen Nutzenbewertung die Möglichkeit, auf Basis von einer pivotalen Studie, die Ergebnissicherheit ‚Beleg‘ zu erreichen. Die Anforderungen an eine solche Studie basieren im Methodenpapier des IQWiG wie auch bei der EMA auf der „CPMP. Points to consider on application with: 1. meta-analyses; 2. one pivotal study“ [8, 117].

Die einzelnen Kriterien aus der EMA-Guidance werden im Folgenden überprüft. Dabei wird von einer Gleichgewichtung der Kriterien ausgegangen.

**Interne Validität** („*Es sollte keine Anzeichen für mögliche Verzerrung geben*“)

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig, da es sich bei der Studie GO28141 (coBRIM) um eine adäquat geplante, durchgeführte und ausgewertete randomisierte, doppelverblindete, kontrollierte klinische Studie handelt. Darüber hinaus beinhaltet die Studie in den Dimensionen ‚Mortalität‘, ‚Morbidity‘ und ‚Sicherheit‘ Endpunkte, die eine hohe Ergebnissicherheit aufweisen (endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotential ist niedrig).

**Externe Validität** („*Die Studienpopulation soll für eine Übertragung auf die zu behandelnde Population geeignet sein*“)

Für die Bestimmung der externen Validität existiert kein ähnlich gut ausgearbeitetes Instrumentarium wie für die Bestimmung der internen Validität [118]. Es ist zu prüfen, ob die Studienpopulation in Bezug auf wesentliche Subgruppen übertragbar ist auf die zu behandelnde Population.

Die Studienpopulation der Studie GO28141 (coBRIM) ist sowohl hinsichtlich der allgemeinen Patientencharakteristika als auch hinsichtlich der krankheitsspezifischen Kriterien auf die Therapierealität in Deutschland übertragbar. Eine ausführliche Einschätzung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext wurde in Abschnitt 4.3.1.2.1 (Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext) in Bezug auf alle für wichtig erachteten Kovariablen dargelegt.

Fazit: Die Prüfung von Einflussfaktoren für eine Effektmodifikation gibt im Rahmen des fachlichen Ermessens keinen Anlass, an der externen Validität der Studie zu zweifeln.

**Statistische Signifikanz** („*Normalerweise ist ein Grad der statistischen Signifikanz deutlich besser als das 5%-Niveau nötig*“)

Die relevanten Wirksamkeitseffekte sind für die betrachteten, unverzerrten Endpunkte allesamt statistisch signifikant und die Effektschätzer mit der Nullhypothese unverträglich. Das zweiseitige Signifikanzniveau von 5% wird für OS zum finalen Datenschnitt vom 28. August 2015 deutlich unterschritten. Der Endpunkt PFS weist in allen Datenschnitten und sowohl für Beurteilung nach Prüfarzt als auch nach IRF ein Signifikanzniveau weit unterhalb von 5% auf. Auch der Endpunkt Tumoransprechen zeigt ein eindeutiges Ergebnis.

**Klinische Relevanz** („*Der Effekt muss groß genug sein um klinisch relevant zu sein*“)

Die relevanten Wirksamkeitseffekte sind für die betrachteten, unverzerrten Endpunkte allesamt klinisch relevant (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1 und Abschnitt 4.4.2). Das OS zeigt eine klare Signifikanz ( $p=0,005$ ) und ein HR von 0,70 [0,55; 0,90]. Die Überlebenszeit wurde um 28% verlängert. Eine Verlängerung der Überlebenszeit wird grundsätzlich als klinisch relevant betrachtet.

## Datenqualität

Im CSR verweist Roche zur Sicherstellung der Datenqualität auf eine für die Wahrung der Datengüte in klinischen Studien verfasste Standard Operating Procedure (SOP), die sich an den Kriterien der ICH E6 Guidelines for Good Clinical Practice orientiert.

Die erfolgte Zulassung seitens FDA und EMA ist eine Bestätigung der hohen Standards, die Roche bei der Datenqualität seiner Studien anwendet.

**Interne Konsistenz** („A. Ähnliche Effekte zeigen sich in verschiedenen vordefinierten Subgruppen, B. Alle relevanten Endpunkte haben ähnliche Ergebnisse“)

Für die wichtigsten Endpunkte OS (finale Analyse), PFS und Tumorsprechen (Datenschnitt zum Zeitpunkt der primären Analyse) sind die Subgruppenergebnisse homogen, d. h. es gibt keine Belege für eine Effektmodifikation. Die Subgruppenergebnisse wurden in Abschnitt 4.3.1.3.2 diskutiert, keine Subgruppe erwies sich als relevanter Effektmodifikator.

**Effekte der Studienzentren** („Keines der Studienzentren soll die Gesamtergebnisse dominieren, weder hinsichtlich der Anzahl der Patienten noch hinsichtlich der Effektgröße“)

Liegen in einer Studie viele kleine Zentren vor, dann sollten diese für die Analyse gepoolt werden, um die Varianz nicht übermäßig zu vergrößern. In dieser Studie wurden deshalb alle Zentren zu vordefinierten übergeordneten regionalen Einheiten gepoolt: Nordamerika, Europa, Australien/ Neuseeland/ Andere.

Diese Regionen waren Bestandteil der Stratifizierung und der statistischen Analysemodelle, so dass für mögliche Regionseffekte korrigiert wurde. Bei den Interaktionstests ergab sich kein qualitativer oder quantitativ erheblicher Einfluss auf die Effekte (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

**Hypothesen-Plausibilität** („Die getestete Hypothese ist plausibel“)

Die Studie GO28141 (coBRIM) war eine aktiv kontrollierte Studie mit einer Überlegenheitshypothese zum Standard of Care. Da in beiden Behandlungsarmen der Standard of Care eingesetzt wird, ist die medizinische Grundlage der Hypothese plausibel. Die Umsetzung in einer Überlegenheitsstudie gegenüber der Standardbehandlung ist hinsichtlich der Wirksamkeit des neuen Produktes maximal fordernd. Damit ist auch die statistische Umsetzung der medizinischen Hypothese korrekt und plausibel.

## Fazit

Die vorliegende Studie GO28141 (coBRIM) erfüllt die in der CPMP-Guidance: „Points to consider on application with: 1. meta-analyses; 2. one pivotal study“ genannten Kriterien für Einreichungen mit einer pivotalen Studie. Sie ist damit hinreichend für die Kategorie Beleg bei der Ergebnissicherheit.

#### 4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Bei der Beurteilung des Zusatznutzens der Therapie mit Cobimetinib muss dem Kontext der Erkrankung besondere Beachtung gegeben werden. Das maligne Melanom ist eine der aggressivsten Krebserkrankungen und die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei Patienten im metastasierten Stadium IV bei nur 13,8%.

#### **Mortalität**

Mortalität kann in klinischen Studien direkt durch den Endpunkt **OS** gemessen werden. Eine Verlängerung des OS ist in der palliativen Situation bei onkologischen Patienten, neben dem Erhalt der Lebensqualität, das wichtigste Therapieziel [78].

Für Patienten mit metastasiertem malignem Melanom war das OS unter der Behandlung mit Cobi+Vem gegenüber Patienten unter der Behandlung mit Plc+Vem statistisch und klinisch signifikant verbessert. Das Sterberisiko war im Cobi+Vem-Arm statistisch signifikant um 30% reduziert (HR [95%-KI]: 0,70 [0,55; 0,90], p=0,005; final konfirmatorische Analyse, 28. August 2015). Das mediane OS im Cobi+Vem-Arm betrug 22,3 Monate, im Vergleich zu

17,4 Monaten im Plc+Vem-Arm. Dies entspricht einer Verlängerung des medianen OS von 4,9 Monaten.

Damit erreicht die Kombination aus Cobimetinib und Vemurafenib eine beträchtliche Verlängerung des OS gegenüber dem, was bisher mit der BRAF-Inhibitor-Monotherapie möglich war.

Mit Cobimetinib konnte somit in Kombination mit Vemurafenib bei erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation eine deutliche Verlängerung des OS erzielt werden. Dies entspricht einem **beträchtlichen Zusatznutzen für das OS**.

### **Morbidität**

Eine Progression steht in einem klaren Zusammenhang mit dem Beginn bzw. der Verschlechterung krankheitsbedingter Symptome. Eine Verlängerung des **progressionsfreien Überlebens** bedeutet somit die Verzögerung des Wiedereinsetzens oder der Verschlechterung von Symptomen [11]. Bei Nachweis einer Progression der Erkrankung nach oder unter einer systemischen Therapie erfolgt bei einem metastasiertem malignem Melanom eine Umstellung auf eine alternative systemische Therapie [20]. Da sich Metastasen beim malignem Melanom häufig in der Haut, Unterhaut und den Lymphknoten finden, wird ein Fortschreiten der Erkrankung für die Patienten sehr direkt spürbar und sichtbar, neben der körperlichen kommt es zu einer psychischen Belastung [21]. Das PFS ist somit im Anwendungsgebiet ein patientenrelevanter Endpunkt.

Das **PFS gemäß IRF-Einschätzung** zeigt eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS unter einer Behandlung mit Cobi+Vem im Vergleich zu Plc+Vem (HR [95%-KI]: 0,59 [0,45; 0,79], p=0,0003; Datenschnitt 09. Mai 2014). Das Risiko einer Progression wird um 41% im Cobi+Vem-Arm gegenüber dem Plc+Vem-Arm reduziert. Das mediane PFS lag im Cobi+Vem-Arm bei 11,3 Monaten und im Plc+Vem-Arm bei 6,0 Monaten. Dies entspricht einer 5,3-monatigen Verlängerung des PFS unter einer Cobi+Vem-Therapie gegenüber einer Plc+Vem-Therapie. Das Ergebnis wurde in der **Prüfarzt-Beurteilung des PFS** bestätigt.

Die mit Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib erreichte Verlängerung des PFS ist somit auch klinisch als relevant einzustufen, da besonders bei onkologischen Erkrankungen mit Überlebensprognosen von weniger als zwei bis drei Jahren, die Relevanz des Endpunktes PFS zu akzeptieren ist, wenn die Progressionsfreiheit mindestens drei bis vier Monate umfasst [11]. Die Verlängerung des PFS um 5,3 Monate bedeutet für Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation eine beträchtliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Damit liegt **für den Endpunkt PFS ein beträchtlicher Zusatznutzen** für Cobi+Vem vor.

Das **Tumoransprechen** ist ein eigenständiger, patientenrelevanter Endpunkt. Bei einer Therapie mit palliativem Ansatz ist es für den Patienten direkt fassbar und hat eine positive Auswirkung auf seine Lebensqualität, insbesondere beim metastasiertem Melanom [18, 24-27].

Die **BORR (CR oder PR)** wird durch die Therapie mit Cobi+Vem statistisch signifikant von 44,8% im Plc+Vem-Arm auf 67,6% im Cobi+Vem-Arm verbessert (Datenschnitt 09. Mai 2014). Das RR [95%-KI] beträgt 1,51 [1,28; 1,78], mit  $p < 0,0001$ . Gestützt wird dieser Vorteil durch den ebenfalls statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der **DOR** zugunsten von Cobi+Vem (HR [95%-KI]: 0,51 [0,30; 0,85],  $p = 0,0084$ ). Hierbei handelt es sich um eine beträchtliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens für Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation durch Cobi+Vem und um einen **beträchtlichen Zusatznutzen im Tumoransprechen**.

Bei zunehmender Metastasierung reduzieren Symptome wie **Fatigue (Erschöpfung)** und **Schmerz** die Lebensqualität von Melanompatienten [20]. Schmerzen und Fatigue (Erschöpfung) können eine Konsequenz von Metastasen sein, Schlaflosigkeit und Fatigue (Erschöpfung) können die allgemeine Beeinträchtigung des Patienten durch die fortgeschrittene Tumorerkrankung oder die psychische Reaktion darauf reflektieren [37]. Der G-BA stuft unter anderem Fatigue (Erschöpfung) und Schmerz beim Melanom als patientenrelevante krankheitsbedingte Symptome ein [3].

Therapie mit Cobi+Vem zeigt einen beträchtlichen Vorteil für Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation in Bezug auf das Symptom **Schlaflosigkeit**. So demonstriert die Analyse der Verschlechterung des Symptoms Schlaflosigkeit aus dem EORTC QLQ-C30 einen signifikanten Vorteil der Therapie mit Cobi+Vem gegenüber Plc+Vem (HR [95%-KI]: 0,61 [0,45; 0,82],  $p = 0,0011$ ). Für das Symptom **Schlaflosigkeit** liegt ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Cobi+Vem vor.

Ein weiterer, geringer Vorteil für Patienten durch die Therapie mit Cobi+Vem besteht hinsichtlich des Symptoms **Fatigue (Erschöpfung)**. Die Analyse der Verschlechterung dieses Symptoms aus dem EORTC QLQ-C30 zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil im Cobi+Vem-Arm gegenüber dem Plc+Vem-Arm (HR [95%-KI]: 0,76 [0,60; 0,96],  $p = 0,0224$ ), entsprechend einem **geringen Zusatznutzen** beim Symptom **Fatigue (Erschöpfung)** für Cobi+Vem.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen darüber hinaus, dass die Therapie mit Cobi+Vem einen geringen Vorteil gegenüber der Therapie mit Plc+Vem beim Symptom **Schmerz** bringt. So zeigt sich in der Analyse bezüglich der Verschlechterung der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 ein statistisch signifikanter Vorteil (HR [95%-KI]: 0,63 [0,49; 0,81],  $p = 0,0003$ ). Es besteht ein **geringer Zusatznutzen** beim **Symptom Schmerz** für Cobi+Vem.

Hinsichtlich des Symptoms **Diarrhoe (Durchfall)** zeigen die Analysen zur Verschlechterung aus dem EORTC QLQ-C30 einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Cobi+Vem (HR [95%-KI]: 2,16 [1,66; 2,83],  $p < 0,0001$ ). Bei der Diarrhoe (Durchfall) handelt es sich um ein therapiebedingtes Symptom, das auch bei den unerwünschten Ereignissen unter Sicherheit in der Nutzenbewertung berücksichtigt wird. Die Diarrhoe (Durchfall) ist eine bekannte und erwartete Nebenwirkung von Cobimetinib und stellt einen Klasseneffekt der MEK-Inhibitoren dar [87]. Diarrhoe (Durchfall), stellt für den Patienten sicherlich ein bedeutsames und aus Patientensicht unangenehmes Symptom dar, welches aber einfach

diagnostiziert werden kann, gut zu behandeln und folglich gut beherrschbar ist. Wie aus den Analysen hervorgeht, hat sich bis Zyklus 4 die Differenz zur Monotherapie zudem wieder ausgeglichen, was für den Patienten bedeutet, dass dieses Symptom zeitlich begrenzt nur zu Therapiebeginn stärker auftritt als unter der Monotherapie. Die Häufigkeit der Diarrhoe (Durchfall) ist außerdem gegen Ende in beiden Armen gleich, d. h. die Kombinationstherapie hat diesbezüglich im Verlauf keine stärkere Toxizität zur Folge als die Monotherapie.

Die Verfo/AM-Nutzenverordnung fordert für einen geringen Zusatznutzen eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung oder eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen. Die Ergebnisse zu den Symptomskalen aus dem EORTC QLQ-C30 zeigen in der Gesamtschau eine Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit für die Therapie mit Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib **geringe bis beträchtliche Zusatznutzen in der Symptomatik des EORTC QLQ-C30.**

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der palliativen Onkologie ist der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein wichtiges Therapieziel.

Zusätzlich gibt es unter der Therapie mit Cobi+Vem im Vergleich zur Therapie mit Plc+Vem einen Vorteil bei der **sozialen Funktion**. Bei dieser Funktionsskala im EORTC QLQ-C30 besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zugunsten von Cobi+Vem in der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung mit einem HR von 0,78 [95%-KI 0,60-1,00; p=0,0487], entsprechend einem **geringen Zusatznutzen** bei der **sozialen Funktion**.

Die vorliegenden Ergebnisse weisen außerdem für die Therapie mit Cobi+Vem einen Vorteil bei der Funktionsskala **körperliche Funktion** aus. In der Analyse zur Verschlechterung der Funktionsskalen besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Therapie mit Cobi+Vem (HR [95%-KI]: 0,71 [0,54; 0,93], p=0,0150). Es besteht ein **geringer Zusatznutzen** bei der **körperlichen Funktion**.

Die Ergebnisse des **EORTC QLQ-C30** zeigen eine Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit für die Therapie mit Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib einen **geringen Zusatznutzen** in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Bezüglich der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des EQ-5D** zeigt sich im MMRM des Parameters Gesundheitsstatus basierend auf der VAS ein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,0448) zwischen den Behandlungsgruppen zugunsten von Cobi+Vem.

Somit zeigen auch die Ergebnisse aus dem **EQ-5D** eine Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit für die Therapie mit Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib einen **geringen Zusatznutzen** in der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität**.

## Sicherheit

Aufgrund der längeren Behandlungsdauer im Cobi+Vem-Arm im Vergleich zum Plc+Vem-Arm werden hier die Analysen zur Zeit bis zum ersten Ereignis zugrundegelegt.

Eine allein auf statistischer Analyse beruhende Betrachtung der Sicherheitsendpunkte kann zu einem unvollständigen oder sogar zu einem verzerrten Bild führen. Deshalb wird neben der statistischen auch eine medizinische Bewertung durchgeführt.

Die Kombination des BRAF-Inhibitors Vemurafenib mit dem MEK-Inhibitor Cobimetinib verursacht ein charakteristisches vorhersagbares Nebenwirkungsprofil. Für den behandelnden Dermatoonkologen bzw. Onkologen sind die mit BRAF- und MEK-Inhibitoren verbundenen, im Vergleich zu älteren Therapien unterschiedlichen Nebenwirkungen vorhersehbar, klinisch einfach und sicher zu diagnostizieren und in der Regel einfach, größtenteils durch Dosismodifikationen oder Therapiepausen zu therapieren. Einfache Therapiealgorithmen sind für das Management der BRAF- und MEK-Inhibitor Nebenwirkungen kürzlich entwickelt worden [82]. Anders als bei früheren Therapieoptionen des metastasierten Melanoms sind diese Nebenwirkungen auch in der Kombination des BRAF-Inhibitors Vemurafenib mit dem MEK-Inhibitor Cobimetinib meist niedergradig und nicht lebensbedrohlich. Sie traten meist zu Beginn der Therapie auf und waren voll oder teilweise reversibel [77, 82].

Spezifische Therapie-assoziierte unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad  $\geq 3$ , die unter Cobi+Vem häufiger auftraten, waren vor allem erhöhte Laborparameter. Unter Plc+Vem traten häufiger Hauttoxizitäten wie z. B. das Plattenepithelkarzinom der Haut auf. Wenn neben der rein quantitativ-statistischen Analyse der Sicherheitsendpunkte die Patientenrelevanz und die Qualität der Sicherheitsendpunkte berücksichtigt werden, ist das komparative Nutzen/Risiko-Profil Cobi+Vem vs. Plc+Vem bei Therapie-assoziierten unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  ausgewogen.

Bei unerwünschten Ereignissen, die zu einem Therapieabbruch führten, besteht ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten der Kombination Cobi+Vem vs. Plc+Vem. Die am häufigsten genannten Gründe für den Abbruch beider Therapien waren erhöhte Laborwerte, Rash/Exanthem (Hautausschlag) und seröse Retinopathie. Einfache Algorithmen zur Behandlung der Nebenwirkungen der BRAF- und MEK-Inhibitoren sind kürzlich entwickelt worden, um unnötige Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen zukünftig möglichst zu vermeiden. Therapieabbrüche werden mit wachsender klinischer Erfahrung mit BRAF- und MEK-Inhibitoren einen immer geringeren Einfluss auf das Nutzen/Risiko-Profil der Kombination Cobi+Vem haben [82].

Neben den Laborwertveränderungen, hier vor allem Erhöhung der Leberwerte und der Kreatin-Phosphokinase im Serum, wurden gastrointestinale Ereignisse, die seröse Retinopathie und kardiologische Ereignisse sowie phototoxische Ereignisse im Kombinationsarm Cobi+Vem häufiger beobachtet. Diese Nebenwirkung waren entweder nicht patientenrelevant (Laborwerte) oder ließen sich einfach klinisch kontrollieren (gastrointestinale Ereignisse, die seröse Retinopathie und kardiologische Ereignisse).

Dermatotoxische Ereignisse wie z. B. sekundäre Neoplasien (Plattenepithelkarzinom) traten im Kombinationsarm Cobi+Vem seltener auf.

Insgesamt zeigt die statistische Analyse der Sicherheitsendpunkte einen Unterschied zuungunsten der Kombinationstherapie Cobi+Vem. Werden zwei hochpotente Substanzen miteinander kombiniert, ist gegenüber einer Monotherapie mit einer dieser Substanzen von einer erhöhten Toxizität zu erwarten. Die medizinische Bewertung dieser Sicherheitsendpunkte rechtfertigt jedoch keine Abwertung des Zusatznutzens von Cobimetinib. Für Cobi+Vem liegt **kein Zusatznutzen in Bezug auf Sicherheit** vor.

**Zusammengefasst** fordert die Definition gemäß AM-NutzenV für einen beträchtlichen Zusatznutzen eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer beträchtlichen Verbesserung der Mortalität, Morbidität oder Lebensqualität.

Die Therapie mit Cobimetinib erreicht in den Dimensionen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität statistisch signifikante und patientenrelevante Verbesserungen für Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation. Die Ergebnisse zeigen in der Dimension Mortalität eine klinisch relevante beträchtliche Verlängerung des **OS**. In der Dimension Morbidität liegt eine klinisch relevante erhebliche Verlängerung des **PFS**, eine Verbesserung des Tumoransprechens durch eine klinisch relevante erhebliche Erhöhung der **BORR** bei gleichzeitiger beträchtlicher Verlängerung der **DOR**, eine beträchtliche Verbesserung beim Symptom **Schlaflosigkeit** und eine geringe Verbesserung bei den Symptomen **Fatigue (Erschöpfung)** und **Schmerz**. Diese gehen einher mit einer geringen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität basierend auf den patientenberichteten Ergebnissen der Fragebögen **EORTC QLQ-C30** und **EQ-5D**.

Zusammengefasst zeigt sich für Patienten im Anwendungsgebiet unter der Therapie mit Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Tabelle 4-135: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene (nur Endpunkte mit signifikanten Unterschieden zwischen den Armen) aus der RCT GO28141 (coBRIM) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Cobimetinib+Vemurafenib vs. Placebo+Vemurafenib Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ableitung des Ausmaßes
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben <sup>a</sup>	HR: 0,70 [0,55; 0,90] p=0,005 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie Überlebenszeit (Mortalität): Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich

<b>Endpunkt</b>	<b>Cobimetinib+Vemurafenib vs. Placebo+Vemurafenib Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage</b>	<b>Ableitung des Ausmaßes</b>
<b>Morbidität</b>		
Progressionsfreies Überleben		
Progressionsfreies Überleben bewertet durch IRF <sup>b</sup>	HR: 0,59 [0,45; 0,79] p=0,0003 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Tumoransprechen		
Beste Gesamtansprechrare	RR: 1,51 [1,28; 1,78] p<0,0001	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Dauer des Ansprechens	HR: 0,51 [0,30; 0,85] p=0,0084 Wahrscheinlichkeit: Beleg	
Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30 – Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung		
Fatigue (Erschöpfung)	HR: 0,76 [0,60; 0,96] p=0,0224 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß gering
Schlaflosigkeit	HR: 0,61 [0,45; 0,82] p=0,0011 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Schmerzen	HR: 0,63 [0,49; 0,81] p=0,0003 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen Zusatznutzen, Ausmaß gering
Diarrhoe (Durchfall)	HR: 2,16 [1,66; 2,83] p<0,0001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen kein Zusatznutzen
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
EORTC QLQ-C30 – Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung		
Soziale Funktion	HR: 0,78 [0,60; 1,00] p=0,0487 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Lebensqualität Zusatznutzen, Ausmaß gering
Körperliche Funktion	HR: 0,71 [0,54; 0,93] p=0,0150 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Lebensqualität Zusatznutzen, Ausmaß gering

Endpunkt	Cobimetinib+Vemurafenib vs. Placebo+Vemurafenib Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ableitung des Ausmaßes
EQ-5D		
VAS	MWD <sup>c</sup> : 2,98 [0,07; 5,89] p=0,0448 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Lebensqualität Zusatznutzen, Ausmaß gering
<sup>a</sup> Todesfälle <sup>b</sup> Fälle mit Progression <sup>c</sup> Differenz der LS Means adjustiert für Stratifikationsfaktoren geografische Region und Grad der Metastasierung EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30, EQ-5D: EuroQol-5 dimension, HR: Hazard Ratio, IRF: Independent Review Facility, KI: Konfidenzintervall, MWD: Mittelwertdifferenz, RR: Relatives Risiko, VAS: Visuelle Analogskala		

#### 4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-136: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Kombinationstherapie mit Vemurafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	beträchtlich

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

#### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Nicht zutreffend.

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

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend.

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>13</sup>, Molenberghs 2010<sup>14</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>15</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der

<sup>13</sup> Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

<sup>14</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

<sup>15</sup> Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>16</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

#### **4.6 Liste der eingeschlossenen Studien**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

---

<sup>16</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Studie	Datenquelle
GO28141 (coBRIM)	Studienbericht (Datenschnitt 09. Mai 2014) [77]
	Safety Update Report (Datenschnitt 19. September 2014) [119]
	Efficacy Update Report (Datenschnitt 16. Januar 2015) [120]
	Protokoll Version 5 [121]
	Statistischer Analyseplan Version 3 [122]
	Studienregister [72-76]
	Studienpublikation [71]
	Zusatzauswertungen zum Datenschnitt 09. Mai 2014 [123], 19. September 2014 [124], 16. Januar 2015 [125] und 28. August 2015 [126]

#### 4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] Roche Registration Limited. Fachinformation Cotellic<sup>®</sup>. Stand: November 2015.
- [2] Roche Registration Limited. Fachinformation Zelboraf<sup>®</sup> 240 mg Filmtabletten. Stand: April 2015.
- [3] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2014-B-056, Stand: 17. Oktober 2014. 2014.
- [4] Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Spatz A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline. *European Journal of Cancer*. 2010;46(2):270-83.
- [5] Bundesministerium der Justiz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). "Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28 Dezember 2010 (BGBl I S 2324), die zuletzt durch Artikel 2 des Gesetzes vom 27 März 2014 (BGBl I S 261) geändert worden ist"2014.
- [6] Bundesministerium der Justiz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477). "Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20 Dezember 1988, BGBl I S 2477, 2482), das durch Artikel 1 und 2 des Gesetzes vom 17 Juli 2015 (BGBl I S 1368) geändert worden ist"2015.
- [7] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, Stand 16. April 2015. 2015.
- [8] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 4.2 vom 22.04.2015. 2015.

- [9] 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). *European Journal of Cancer*. 2009;45(2):228-47.
- [10] European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man - EMA/CHMP/205/95/Rev.4. 2012.
- [11] European Medicines Agency (EMA). Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline - EMA/768937/2012. 2012.
- [12] Enzmann H, Broich K. Krebs - alles ganz anders? Besonderheiten onkologischer Arzneimittel aus Sicht der Arzneimittelzulassung. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*. 2013;107(2):120-8.
- [13] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel - Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010. 2010.
- [14] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). 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. 2012.
- [15] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dabrafenib - veröffentlicht am 2. Januar 2014 Vorgangsnummer 2013-10-01-D-076 IQWiG Bericht Nr. 203. 2014.
- [16] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). 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. 2012.
- [17] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO Band 2 - Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. 2013.
- [18] Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO). Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß § 35a SGB V 2012.
- [19] Schwartz FW. Kurzgutachten im Auftrag der Roche Pharma AG 2011.
- [20] Pflugfelder A, Kochs C, Czeschik C, Garbe C, Schadendorf D. Malignes Melanom - S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“. AWMF Registrierungsnummer: 032-024OL: Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V.; 2013.
- [21] Kasparian NA, McLoone JK, Butow PN. Psychological Responses and Coping Strategies Among Patients With Malignant Melanoma: A Systematic Review of the Literature. *Archives of Dermatology*. 2009;145(12):1415-27.
- [22] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2015.
- [23] Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(8):711-23.
- [24] 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(17):3665-73.

- [25] 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. *Medical Oncology*. 2008;25(1):81-7.
- [26] Victorson D, Soni M, Cella D. Metaanalysis of the Correlation between Radiographic Tumor Response and Patient-Reported Outcomes. *Cancer*. 2006;106(3):494-504.
- [27] 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):280-7.
- [28] Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß § 35a SGB V - Axitinib - IQWiG Bericht Nr. 149, veröffentlicht am 2. Januar 2013 - Vorgangsnummer 2012-10-01-D-039. 2013.
- [29] 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. *Journal of the National Cancer Institute*. 1993;85(5):365-76.
- [30] Bjordal K, de Graeff A, Fayers PM, Hammerlid E, van Pottelsberghe C, Curran D, et al. A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. *European Journal of Cancer*. 2000;36(14):1796-807.
- [31] Fayers P, Aaronson N, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, et al. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3<sup>rd</sup> Edition). Brussels: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001.
- [32] Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the Significance of Changes in Health-Related Quality-of-Life Scores. *Journal of Clinical Oncology*. 1998;16(1):139-44.
- [33] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Crizotinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2013.
- [34] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Afatinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2014.
- [35] Fisher DE, Kwong LN, Chin L. Melanoma - Molecular Biology of Cutaneous Melanoma. In: DeVita V, Lawrence T, Rosenberg S. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. S. 1889-97.
- [36] Meyers ML, Balch CM. Diagnosis and Treatment of Metastatic Melanoma. In: Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, Soong SJ. *Cutaneous Melanoma*. St. Louis: Quality Medical Publishing; 1998. S. 329.
- [37] Stark D, Kiely M, Smith A, Velikova G, House A, Selby P. Anxiety Disorders in Cancer Patients: Their Nature, Associations, and Relation to Quality of Life. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(14):3137-48.
- [38] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. 2011.
- [39] European Medicines Agency (EMA). Reflection Paper on the Regulatory Guidance for the Use of Health-Related Quality of Life (HRQL) Measures in the Evaluation of Medicinal Products - EMEA/CHMP/EWP/139391/2004. 2005.
- [40] Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry - Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims 2009.

- [41] Velikova G, Coens C, Efficace F, Greimel E, Groenvold M, Johnson C, et al. Health-Related Quality of Life in EORTC clinical trials – 30 years of progress from methodological developments to making a real impact on oncology practice. *European Journal of Cancer*. 2012;Supplements 10(No. 1):141–9.
- [42] Cornish D, Holterhues C, van de Poll-Franse LV, Coebergh JW, Nijsten T. A systematic review of health-related quality of life in cutaneous melanoma. *Annals of Oncology*. 2009;20 Suppl 6:vi51-vi8.
- [43] Smith AB, Cocks K, Parry D, Taylor M. Reporting of health-related quality of life (HRQOL) data in oncology trials: a comparison of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life (EORTC QLQ-C30) and the Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G). *Quality of Life Research*. 2014;23(3):971-6.
- [44] Teckle P, Peacock S, McTaggart-Cowan H, van der Hoek K, Chia S, Melosky B, et al. The ability of cancer-specific and generic preference-based instruments to discriminate across clinical and self-reported measures of cancer severities. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2011;9:106.
- [45] Brandberg Y, Aamdal S, Bastholt L, Hernberg M, Stierner U, von der Maase H, et al. Health-related quality of life in patients with high-risk melanoma randomised in the Nordic phase 3 trial with adjuvant intermediate-dose interferon alfa-2b. *European Journal of Cancer*. 2012;48(13):2012-9.
- [46] Grob JJ, Amonkar MM, Martin-Algarra S, Demidov LV, Goodman V, Grotzinger K, et al. Patient perception of the benefit of a BRAF inhibitor in metastatic melanoma: quality-of-life analyses of the BREAK-3 study comparing dabrafenib with dacarbazine. *Annals of Oncology*. 2014;25(7):1428-36.
- [47] Kiebert GM, Jonas DL, Middleton MR. Health-Related Quality of Life in Patients with Advanced Metastatic Melanoma: Results of a Randomized Phase III Study Comparing Temozolomide with Dacarbazine. *Cancer Investigation*. 2003;21(6):821-9.
- [48] Revicki DA, van den Eertwegh AJ, Lorigan P, Lebbe C, Linette G, Ottensmeier CH, et al. Health related quality of life outcomes for unresectable stage III or IV melanoma patients receiving ipilimumab treatment. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2012;10:66.
- [49] Schandendorf D, Amonkar MM, Stroyakovskiy D, Levchenko E, Gogas H, de Braud F, et al. Health-related quality of life impact in a randomised phase III study of the combination of dabrafenib and trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with *BRAF* V600 metastatic melanoma. *European Journal of Cancer*. 2015;51(7):833-40.
- [50] Sigurdardóttir V, Bolund C, Brandberg Y, Sullivan M. The impact of generalized malignant melanoma on quality of life evaluated by the EORTC questionnaire technique. *Quality of Life Research*. 1993;2(3):193-203.
- [51] Fawzy NW. A psychoeducational nursing intervention to enhance coping and affective state in newly diagnosed malignant melanoma patients. *Cancer Nursing*. 1995;18(6):427-38.
- [52] Trask PC, Paterson AG, Griffith KA, Riba MB, Schwartz JL. Cognitive-Behavioral Intervention for Distress in Patients with Melanoma: Comparison with Standard Medical Care and Impact on Quality of Life. *Cancer*. 2003;98(4):854-64.
- [53] Brazier J, Jones N, Kind P. Testing the validity of the Euroqol and comparing it with the SF-36 health survey questionnaire. *Quality of Life Research*. 1993;2(3):169-80.

- [54] EuroQol Group. EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 1990;16(3):199-208.
- [55] Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health Utilities Using the EQ-5D in Studies of Cancer. *PharmacoEconomics*. 2007;25(5):365-84.
- [56] Schuette W, Tesch H, Büttner H, Krause T, Soldatenkova V, Stoffregen C. Second-line treatment of Stage III/IV Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) with pemetrexed in routine clinical practice: Evaluation of performance status and health-related quality of life. *BMC Cancer*. 2012;12:14.
- [57] Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Quality of Life Research*. 2011;20(10):1727-36.
- [58] Dolan P. Modeling Valuations for EuroQol Health States. *Medical Care*. 1997;35(11):1095-108.
- [59] Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2007;5:70.
- [60] de Boer AG, van Lanschot JJ, Stalmeier PF, van Sandick JW, Hulscher JB, de Haes JC, et al. Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life? *Quality of Life Research*. 2004;13(2):311-20.
- [61] Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2009/2010. 2013.
- [62] Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International Journal of Cancer*. 2010;127(12):2893-917.
- [63] Brand CU, Ellwanger U, Stroebel W, Meier F, Schlagenhauß B, Rassner G, et al. Prolonged Survival of 2 Years or Longer for Patients with Disseminated Melanoma. An Analysis of Related Prognostic Factors. *Cancer*. 1997;79(12):2345-53.
- [64] Wu XC, Eide MJ, King J, Saraiya M, Huang Y, Wiggins C, et al. Racial and ethnic variations in incidence and survival of cutaneous melanoma in the United States, 1999-2006. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011;65(5 Suppl 1):S26-37.
- [65] Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-j, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(36):6199-206.
- [66] Eigentler T. Grundlagen der tumorspezifischen Dokumentation in klinischen Studien in der Dermatoonkologie. In: Szeimies R-M, Hauschild A, Garbe C, Kaufmann R, Landthaler M. Tumoren der Haut: Grundlagen, Diagnostik und Therapie in der dermatologischen Onkologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010. S. 43-7.
- [67] Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American Journal of Clinical Oncology*. 1982;5(6):649-55.
- [68] Wollina U, Hansel G, Koch A, Klemm E, Ludwig K, Degen K-W, et al. Diagnostik und therapeutisches Vorgehen bei extrakutanem Melanom und unbekanntem Primarius. In: Szeimies R-M, Hauschild A, Garbe C, Kaufmann R, Landthaler M. Tumoren der Haut: Grundlagen, Diagnostik und Therapie in der dermatologischen Onkologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010. S. 404-14.
- [69] Lalondrelle S, Khoo V. Brain metastases. *Clinical Evidence (Online)*. 2009;2009. pii: 1018.:1018.

- [70] 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. *Oncotarget - Eingereicht zur Publikation*. 2015.
- [71] Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined Vemurafenib and Cobimetinib in *BRAF*-Mutated Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(20):1867-76.
- [72] ClinicalTrials.gov. NCT01689519 - coBRIM: A Phase 3 Study Comparing GDC-0973 (Cobimetinib), a MEK Inhibitor, in Combination With Vemurafenib vs Vemurafenib Alone in Patients With Metastatic Melanoma. 2015.
- [73] WHO ICTRP. NCT01689519 - coBRIM: A Phase 3 Study Comparing GDC-0973 (Cobimetinib), a MEK Inhibitor, in Combination With Vemurafenib vs Vemurafenib Alone in Patients With Metastatic Melanoma. 2015.
- [74] PharmNet.Bund. 2012-003008-11 - 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. 2015.
- [75] EU Clinical Trials Register. 2012-003008-11 - 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. 2015.
- [76] Roche Trials Database. GO28141 - coBRIM: A Phase 3 Study Comparing GDC-0973 (cobimetinib), a MEK Inhibitor, in Combination With Vemurafenib vs Vemurafenib Alone in Patients with Metastatic Melanoma. 2015.
- [77] F. Hoffmann-La Roche Ltd. Primary Clinical Study Report – GO28141 – 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. Report No. 1060643. 2014.
- [78] 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. 2015.
- [79] Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Crizotinib (XALKORI®) - Modul 4. 2012.
- [80] Maintenance Support Services Organization (MSSO). MedDRA Introductory Guide Version 16.1. 2013.
- [81] National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. 2010.
- [82] Welsh SJ, Corrie PG. Management of BRAF and MEK inhibitor toxicities in patients with metastatic melanoma. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2015;7(2):122-36.
- [83] Su F, Viros A, Milagre C, Trunzer K, Bollag G, Spleiss O, et al. RAS Mutations in Cutaneous Squamous-Cell Carcinomas in Patients Treated with BRAF Inhibitors. *New England Journal of Medicine*. 2012;366:207-15.
- [84] Andrews MC, Behren A, Chionh F, Mariadason J, Vella LJ, Do H, et al. BRAF Inhibitor-Driven Tumor Proliferation in a *KRAS*-Mutated Colon Carcinoma Is Not

- Overcome by MEK1/2 Inhibition. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(35):e448-51.
- [85] Callahan MK, Rampal R, Harding JJ, Klimek VM, Chung YR, Merghoub T, et al. Progression of RAS-Mutant Leukemia during RAF Inhibitor Treatment. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(24):2316-21.
- [86] Dossett LA, Kudchadkar RR, Zager JS. BRAF and MEK inhibition in melanoma. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2015;14(4):559-70.
- [87] Wang D, Boerner SA, Winkler JD, LoRusso PM. Clinical experience of MEK inhibitors in cancer therapy. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2007;1773(8):1248-55.
- [88] Martin-Liberal J, Lagares-Tena L, Larkin J. Prospects for MEK inhibitors for treating cancer. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2014;13(4):483-95.
- [89] Lacouture ME, Duvic M, Hauschild A, Prieto VG, Robert C, Schadendorf D, et al. Analysis of Dermatologic Events in Vemurafenib-Treated Patients With Melanoma. *The Oncologist*. 2013;18(3):314-22.
- [90] Sui X, Krantz SB, You M, Zhao Z. Synergistic Activation of MAP Kinase (ERK1/2) by Erythropoietin and Stem Cell Factor Is Essential for Expanded Erythropoiesis. *Blood*. 1998;92(4):1142-9.
- [91] Henriksson M, Xu CB, Edvinsson L. Importance of ERK1/2 in upregulation of endothelin type B receptors in cerebral arteries. *British Journal of Pharmacology*. 2004;142(7):1155-61.
- [92] Ribas A, Flaherty KT. BRAF targeted therapy changes the treatment paradigm in melanoma. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2011;8(7):426-33.
- [93] Moreno Garcia V, Thavasu P, Blanco Codesido M, Molife LR, Vitfell Pedersen J, Puglisi M, et al. Association of creatine kinase and skin toxicity in phase I trials of anticancer agents. *British Journal of Cancer*. 2012;107(11):1797-800.
- [94] Koulmann N, Bigard AX. Interaction between signalling pathways involved in skeletal muscle responses to endurance exercise. *Pflugers Archiv: European Journal of Physiology*. 2006;452(2):125-39.
- [95] Duncan KE, Chang LY, Patronas M. MEK inhibitors: a new class of chemotherapeutic agents with ocular toxicity. *Eye (Lond)*. 2015;29(8):1003-12.
- [96] McCannel TA, Chmielowski B, Finn RS, Goldman J, Ribas A, Wainberg ZA, et al. Bilateral Subfoveal Neurosensory Retinal Detachment Associated With MEK Inhibitor Use for Metastatic Cancer. *JAMA Ophthalmology*. 2014;132(8):1005-9.
- [97] Renouf DJ, Velazquez-Martin JP, Simpson R, Siu LL, Bedard PL. Ocular Toxicity of Targeted Therapies. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(26):3277-86.
- [98] van Dijk EH, van Herpen CM, Marinkovic M, Haanen JB, Amundson D, Luyten GP, et al. Serous Retinopathy Associated with Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase Inhibition (Binimetinib) for Metastatic Cutaneous and Uveal Melanoma. *Ophthalmology*. 2015;122(9):1907-16.
- [99] Jiang Q, Cao C, Lu S, Kivlin R, Wallin B, Chu W, et al. MEK/ERK pathway mediates UVB-induced AQP1 downregulation and water permeability impairment in human retinal pigment epithelial cells. *International Journal of Molecular Medicine*. 2009;23(6):771-7.
- [100] Ludwig K. Akute Refraktionsänderungen. In: Kampik A, Grehn F. *Augenärztliche Differenzialdiagnose*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.; 2008.
- [101] Sinha R, Edmonds K, Newton-Bishop JA, Gore ME, Larkin J, Fearfield L. Cutaneous adverse events associated with vemurafenib in patients with metastatic melanoma:

- practical advice on diagnosis, prevention and management of the main treatment-related skin toxicities. *The British Journal of Dermatology*. 2012;167(5):987-94.
- [102] Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(26):2507-16.
- [103] Hatzivassiliou G, Song K, Yen I, Brandhuber BJ, Anderson DJ, Alvarado R, et al. RAF inhibitors prime wild-type RAF to activate the MAPK pathway and enhance growth. *Nature*. 2010;464(7287):431-5.
- [104] Heidorn SJ, Milagre C, Whittaker S, Nourry A, Niculescu-Duvas I, Dhomen N, et al. Kinase-Dead BRAF and Oncogenic RAS Cooperate to Drive Tumor Progression through CRAF. *Cell*. 2010;140(2):209-21.
- [105] Poulidakos PI, Zhang C, Bollag G, Shokat KM, Rosen N. RAF inhibitors transactivate RAF dimers and ERK signalling in cells with wild-type BRAF. *Nature*. 2010;464(7287):427-30.
- [106] Schad K, Baumann Conzett K, Zipser MC, Enderlin V, Kamarashev J, French LE, et al. Mitogen-Activated Protein/Extracellular Signal-Regulated Kinase Kinase Inhibition Results in Biphasic Alteration of Epidermal Homeostasis with Keratinocytic Apoptosis and Pigmentation Disorders. *Clinical Cancer Research*. 2010;16(3):1058-64.
- [107] Manousaridis I, Mavridou S, Goerdts S, Leverkus M, Utikal J. Cutaneous side effects of inhibitors of the RAS/RAF/MEK/ERK signalling pathway and their management. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(1):11-8.
- [108] Kim G, McKee AE, Ning YM, Hazarika M, Theoret M, Johnson JR, et al. FDA Approval Summary: Vemurafenib for Treatment of Unresectable or Metastatic Melanoma with the BRAF<sup>V600E</sup> Mutation. *Clinical Cancer Research*. 2014;20(19):4994-5000.
- [109] Joseph EW, Pratilas CA, Poulidakos PI, Tadi M, Wang W, Taylor BS, et al. The RAF inhibitor PLX4032 inhibits ERK signaling and tumor cell proliferation in a V600E BRAF-selective manner. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010;107(33):14903-8.
- [110] Mutlak M, Kehat I. Extracellular signal-regulated kinases 1/2 as regulators of cardiac hypertrophy. *Frontiers in Pharmacology*. 2015;6:149.
- [111] Ascierto PA, Minor D, Ribas A, Lebbe C, O'Hagan A, Arya N, et al. Phase II Trial (BREAK-2) of the BRAF Inhibitor Dabrafenib (GSK2118436) in Patients With Metastatic Melanoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(26):3205-11.
- [112] Larkin J, Del Vecchio M, Ascierto PA, Krajsova I, Schachter J, Neyns B, et al. Vemurafenib in patients with BRAF<sup>V600</sup> mutated metastatic melanoma: an open-label, multicentre, safety study. *The Lancet Oncology*. 2014;15(4):436-44.
- [113] Kehat I, Molkenstein JD. Extracellular signal-regulated kinase 1/2 (ERK1/2) signaling in cardiac hypertrophy. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010;1188:96-102.
- [114] Hauschild A, Grob J-J, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet*. 2012;380(9839):358-65.
- [115] Hauschild A, Grob J, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. An update on BREAK-3, a phase III, randomized trial: Dabrafenib (DAB) versus dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF V600E-positive mutation metastatic

- melanoma (MM). 2013 ASCO Annual Meeting. Abstract Number: 9013. *Journal of Clinical Oncology*. 2013(31):suppl; abstr 9013.
- [116] Briest F, Grabowski P. PI3K-AKT-mTOR-Signaling and beyond: the Complex Network in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *Theranostics*. 2014;4(4):336-65.
- [117] Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Points to consider on application with 1. meta-analyses; 2. one pivotal study. CPMP/EWP/2330/99 2001.
- [118] Windeler J. Externe Validität. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*. 2008;102(4):253-9.
- [119] F. Hoffmann-La Roche Ltd. Safety Update Report for Cobimetinib. 2015.
- [120] F. Hoffmann-La Roche Ltd. Efficacy Update Report for study GO28141 - 4 May 2015. 2015.
- [121] F. Hoffmann-La Roche Ltd. Protocol Version 5 - A phase III, double-blind, placebo-controlled study of vemurafenib versus vemurafenib plus GDC-0973 in previously untreated BRAF<sup>V600</sup>-mutation positive patients with unresectable locally advanced or metastatic melanoma. 2015.
- [122] F. Hoffmann-La Roche Ltd. Statistical Analysis Plan Version 3 - A phase III double-blind, placebo-controlled study of vemurafenib versus vemurafenib plus GDC-0973 in previously untreated BRAF<sup>V600</sup>-mutation positive patients with unresectable locally advanced or metastatic melanoma 2015.
- [123] F. Hoffmann-La Roche Ltd. Studie GO28141 (coBRIM) Zusatzanalysen zum Datenschnitt 09. Mai 2014. 2015.
- [124] F. Hoffmann-La Roche Ltd. Studie GO28141 (coBRIM) Zusatzanalysen zum Datenschnitt 19. September 2014. 2015.
- [125] F. Hoffmann-La Roche Ltd. Studie GO28141 (coBRIM) Zusatzanalysen zum Datenschnitt 16. Januar 2015. 2015.
- [126] F. Hoffmann-La Roche Ltd. Studie GO28141 (coBRIM) Zusatzanalysen zum Datenschnitt 28. August 2015. 2015.
- [127] Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association*. 2006;94(4):451-5.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>17</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

<sup>17</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Für das zu bewertende Arzneimittel Cobimetinib wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche nach RCTs in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane durchgeführt. Die Suchstrategien sind in Tabelle 4-137, Tabelle 4-138 und Tabelle 4-139 dargestellt. Die Selektion erfolgte gemäß den in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Kriterien.

Die Suche wurde für den Abschnitt 4.3.1.1.2 durchgeführt.

Tabelle 4-137 (Anhang): Ovid-Suchstrategie für EMBASE

<b>Datenbankname</b>	Embase Classic+Embase
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	11. November 2015
<b>Zeitsegment</b>	1947 bis 10. November 2015
<b>Suchfilter</b>	RCT-Filter nach Wong et al. 2006 [127]

#	Suchbegriff	Ergebnis
1	(Skin Neoplasm* or Skin Tumor* or Skin Cancer* or Skin Carcinoma* or Cancer* of Skin or Cancer* of the Skin or Melanoma* or malignant Melanoma* or Hautkrebs*).mp.	211.810
2	exp melanoma/ or exp cutaneous melanoma/ or exp melanoma skin cancer/	121.579
3	melanom*.mp.	153.414
4	1 or 2 or 3	212.235
5	exp cobimetinib/	177
6	cobimetinib.mp.	182
7	(CBM or CTB).mp.	5.530
8	(RG7421 or RG-7421 or RG7420 or RG-7420).mp.	7
9	(GDC0973 or GDC-0973).mp.	156
10	(XL518 or XL-518).mp.	45
11	(RO5514041 or RO-5514041).mp.	1
12	(EXEL04285518 or EXEL-04285518).mp.	0
13	934660-93-2.rn.	151
14	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	5.809
15	4 and 14	204

#	Suchbegriff	Ergebnis
16	(random* or double-blind*).tw.	1.098.365
17	placebo*.mp.	368.251
18	16 or 17	1.281.623
19	15 and 18	48

Tabelle 4-138 (Anhang): Ovid-Suchstrategie für MEDLINE

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE®
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	11. November 2015
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis jetzt
<b>Suchfilter</b>	RCT-Filter nach Wong et al. 2006 [127]

#	Suchbegriff	Ergebnis
1	(Skin Neoplasm* or Skin Tumor* or Skin Cancer* or Skin Carcinoma* or Cancer* of Skin or Cancer* of the Skin or Melanoma* or malignant Melanoma* or Hautkrebs*).mp.	180.744
2	exp Melanoma/	80.333
3	melanom*.mp.	106.638
4	1 or 2 or 3	180.794
5	cobimetinib.mp.	25
6	(CBM or CTB).mp.	3.690
7	(RG7421 or RG-7421 or RG7420 or RG-7420).mp.	0
8	(GDC0973 or GDC-0973).mp.	31
9	(XL518 or XL-518).mp.	2
10	(RO5514041 or RO-5514041).mp.	0
11	(EXEL04285518 or EXEL-04285518).mp.	0
12	934660-93-2.rn.	0
13	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	3.734
14	4 and 13	39

#	Suchbegriff	Ergebnis
15	randomized controlled trial.pt.	415.815
16	(randomized or placebo).mp.	692.006
17	15 or 16	692.006
18	14 and 17	8

Tabelle 4-139 (Anhang): Ovid-Suchstrategie für Cochrane

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	11. November 2015
<b>Zeitsegment</b>	bis Oktober 2015
<b>Suchfilter</b>	Es wurde kein Filter verwendet.

#	Suchbegriff	Ergebnis
1	(Skin Neoplasm* or Skin Tumor* or Skin Cancer* or Skin Carcinoma* or Cancer* of Skin or Cancer* of the Skin or Melanoma* or malignant Melanoma* or Hautkrebs*).mp.	2.943
2	exp Melanoma/	950
3	melanom*.mp.	2.124
4	1 or 2 or 3	2.946
5	cobimetinib.mp.	2
6	(CBM or CTB).mp.	114
7	(RG7421 or RG-7421 or RG7420 or RG-7420).mp.	0
8	(GDC0973 or GDC-0973).mp.	0
9	(XL518 or XL-518).mp.	0
10	(RO5514041 or RO-5514041).mp.	0
11	(EXEL04285518 or EXEL-04285518).mp.	0
12	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	116
13	4 and 12	2

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend. Es wurde keine Suche durchgeführt.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend. Es wurde keine Suche durchgeführt.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend. Es wurde keine Suche durchgeführt.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010
<b>Suchstrategie</b>	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
<b>Treffer</b>	23

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Studienregister</b>	ClinicalTrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	11. November 2015
<b>Suchstrategie</b>	Advanced Search Intervention: cobimetinib OR CBM OR CTB OR RG-7421 OR RG-7420 OR GDC-0973 OR XL-518 OR RO-5514041 OR EXEL-04285518
<b>Treffer</b>	63

<b>Studienregister</b>	EU-CTR
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	11. November 2015
<b>Suchstrategie</b>	(cobimetinib OR CBM OR CTB OR RG-7421 OR RG-7420 OR GDC-0973 OR XL-518 OR RO-5514041 OR EXEL-04285518)
<b>Treffer</b>	9

<b>Studienregister</b>	WHO-ICTRP
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	11. November 2015
<b>Suchstrategie</b>	Advanced Search Intervention: Cobimetinib OR CBM OR CTB OR RG-7421 OR RG-7420 OR GDC-0973 OR XL-518 OR RO-5514041 OR EXEL-04285518 Recruitment status: All
<b>Treffer</b>	77 records for 57 trials

<b>Studienregister</b>	PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a>
<b>Datum der Suche</b>	11. November 2015
<b>Suchstrategie</b>	Active Substance: Cobimetinib ODER CBM ODER CTB ODER RG-7421 ODER RG-7420 ODER GDC-0973 ODER XL-518 ODER RO-5514041 ODER EXEL-04285518  (((((((ASUINN="Cobimetinib"? OR ASUSUPPCODE="Cobimetinib"? OR ASUODESCNAME="Cobimetinib"?)) OR (ASUINN="CBM"? OR ASUSUPPCODE="CBM"? OR ASUODESCNAME="CBM"?)) OR (ASUINN="CTB"? OR ASUSUPPCODE="CTB"? OR ASUODESCNAME="CTB"?)) OR (ASUINN="RG-7421"? OR ASUSUPPCODE="RG-7421"? OR ASUODESCNAME="RG-7421"?)) OR (ASUINN="RG-7420"? OR ASUSUPPCODE="RG-7420"? OR ASUODESCNAME="RG-7420"?)) OR (ASUINN="GDC-0973"? OR ASUSUPPCODE="GDC-0973"? OR ASUODESCNAME="GDC-0973"?)) OR (ASUINN="XL-518"? OR ASUSUPPCODE="XL-518"? OR ASUODESCNAME="XL-518"?)) OR (ASUINN="RO-5514041"? OR ASUSUPPCODE="RO-5514041"? OR ASUODESCNAME="RO-5514041"?)) OR (ASUINN="EXEL-04285518"? OR ASUSUPPCODE="EXEL-04285518"? OR ASUODESCNAME="EXEL-04285518"?))
<b>Treffer</b>	1

<b>Studienregister</b>	Roche Trials Database		
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.roche-trials.com/searchFullText.action?drug=2">http://www.roche-trials.com/searchFullText.action?drug=2</a>		
<b>Datum der Suche</b>	11. November 2015		
<b>Suchstrategie</b>	<b>Suchbegriff</b>	<b>Treffer</b>	
	cobimetinib	18	
	CBM	0	
	CTB	0	
	RG-7421	0	
	RG-7420	0	
	GDC-0973	15	
	XL-518	0	
	RO-5514041	0	
	EXEL-04285518	0	
	<b>Gesamt</b>	<b>33</b>	
<b>Treffer</b>	14 (ohne Dubletten)		

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend. Es wurde keine Suche durchgeführt.

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend. Es wurde keine Suche durchgeführt.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend. Es wurde keine Suche durchgeführt.

### **Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)**

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### **Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

#	Quelle	Ausschlussgrund
1	Mai R., Zhou S., Zhong W., Rong S., Cong Z., Li Y., Xie Q., Chen H., Li X., Liu S., Cheng Y., Huang Y., Zhou Y. and Zhang G. 2015. Therapeutic efficacy of combined BRAF and MEK inhibition in metastatic melanoma: A comprehensive network meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Oncotarget</i> , 6(29): 28502-28512	A5 Keine RCT

#### **Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend. Es wurde keine Suche durchgeführt.

#### **Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend. Es wurde keine Suche durchgeführt.

#### **Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend. Es wurde keine Suche durchgeführt.

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Treffervzahl Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D1	Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-10
ClinicalTrials.gov	63	46 (Position 1-62)	1
EU-CTR	9	8 (Position 63-70)	1
WHO-ICTRP	57	56 (Position 71-126)	1
PharmNet.Bund	1	0	1
Roche Trials Database	14	13 (Position 127-139)	1
Summe	$\Sigma=144$	$\Sigma=139$	$\Sigma=5$

Tabelle 4-140 (Anhang): Ausgeschlossene Studien (Suche in Studienregistern) - RCT

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
<b>ClinicalTrials.gov</b>			
1.	NCT00467779	Study of GDC-0973/XL518 in Patients With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00467779">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00467779</a>	A5 Keine RCT
2.	NCT00674609	A Study of Sativex® for Pain Relief in Patients With Advanced Malignancy. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00674609">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00674609</a>	A2 Abweichende Intervention
3.	NCT00678795	A Parallel Group Study to Compare Sativex® With Placebo in the Treatment of Detrusor Overactivity in Patients With Multiple Sclerosis. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00678795">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00678795</a>	A1 Abweichende Population
4.	NCT00820144	Cholera Toxin B Subunit (CTB) Administered by Mucosal Way in Healthy Adult Volunteer. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00820144">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00820144</a>	A2 Abweichende Intervention

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
5.	NCT00833820	Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Amyotrophic Lateral Sclerosis. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00833820">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00833820</a>	A1 Abweichende Population
6.	NCT00841386	Treatment of Keratoconus Using Collagen Cross-Linking. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00841386">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00841386</a>	A1 Abweichende Population
7.	NCT00965601	A Pilot Study on the Use of Nociceptive Flexion Reflex for Fibromyalgia. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00965601">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00965601</a>	A1 Abweichende Population
8.	NCT00996892	A Study Evaluating the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of GDC-0973 in Combination With GDC-0941 When Administered in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00996892">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00996892</a>	A5 Keine RCT
9.	NCT01077245	Safety and Clinical Effectiveness of Oral Probiotic MIYA-BM to Prevent Recurrent Clostridium Difficile Infections. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01077245">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01077245</a>	A1 Abweichende Population
10.	NCT01153139	Long-term Bilateral Theta Burst Stimulation for the Treatment of Major Depression. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01153139">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01153139</a>	A1 Abweichende Population
11.	NCT01249118	An Absolute Bioavailability Study in Healthy Subjects Comparing Oral to Intravenous Administration of GDC-0973. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01249118">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01249118</a>	A1 Abweichende Population
12.	NCT01249131	A Study of Relative Bioavailability and Food Effect Study of GDC-0973 in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01249131">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01249131</a>	A1 Abweichende Population
13.	NCT01271803	A Study of Vemurafenib And GDC-0973 in Patients With BRAF-Mutation Positive Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01271803">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01271803</a>	A5 Keine RCT
14.	NCT01277718	A Study to Evaluate the Effect of a Proton-Pump Inhibitor (Rabeprazole) on the Relative Bioavailability of GDC 0973 in Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01277718">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01277718</a>	A1 Abweichende Population

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
15.	NCT01317303	Comparison of Measures of Plasticity. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01317303">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01317303</a>	A1 Abweichende Population
16.	NCT01371409	Interhemispheric Inhibitory Interactions. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01371409">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01371409</a>	A1 Abweichende Population
17.	NCT01478880	Efficacy and Safety of Bilateral Theta Burst Stimulation for the Treatment of Auditory Hallucinations. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01478880">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01478880</a>	A1 Abweichende Population
18.	NCT01488058	Cognitive Bias Modification (CBM) and Internet Cognitive Behavioural Therapy (iCBT) for Depression- A Randomised Controlled Trial. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01488058">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01488058</a>	A1 Abweichende Population
19.	NCT01492673	Cyclophosphamide, Topotecan, and Bevacizumab (CTB) in Patients With Relapsed/Refractory Ewing's Sarcoma and Neuroblastoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01492673">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01492673</a>	A1 Abweichende Population
20.	NCT01495988	Trial of Vemurafenib/Cobimetinib With or Without Bevacizumab in Patients With Stage IV BRAFV600 Mutant Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01495988">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01495988</a>	A3 Abweichende Vergleichstherapie
21.	NCT01503151	Cognitive Biases Modification Treatment for Social Anxiety. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01503151">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01503151</a>	A1 Abweichende Population
22.	NCT01517945	Attention and Interpretation Modification (AIM) for Fear of Breast Cancer Recurrence: An Intervention Development Study. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01517945">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01517945</a>	A1 Abweichende Population
23.	NCT01562275	A Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of GDC-0973 in Combination With GDC-0068 When Administered in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01562275">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01562275</a>	A2 Abweichende Intervention
24.	NCT01570400	Treatment of Social Phobia With Combined Cognitive Bias Modification and iCBT. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01570400">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01570400</a>	A1 Abweichende Population

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
25.	NCT01577303	Treatment of Social Phobia With Cognitive Bias Modification. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01577303">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01577303</a>	A1 Abweichende Population
26.	NCT01647893	Phase 1 Single Dose Escalation Study of CTB-001. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01647893">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01647893</a>	A1 Abweichende Population
27.	NCT01656642	A Phase 1b Study of MPDL3280A (an Engineered Anti-PDL1 Antibody) in Combination With Vemurafenib (Zelboraf®) or Vemurafenib Plus Cobimetinib in Patients With Previously Untreated BRAFV600-Mutation Positive Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01656642">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01656642</a>	A2 Abweichende Intervention
28.	NCT01711762	A Pharmacokinetics Study of Radioactive-Labeled GDC-0973 in Healthy Male Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01711762">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01711762</a>	A1 Abweichende Population
29.	NCT01787513	Cognitive Bias Modification (CBM) Via Imagery and Internet Cognitive Behavioural Therapy (iCBT) for Depression. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01787513">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01787513</a>	A1 Abweichende Population
30.	NCT01855633	Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients With Hemiplegic Stroke. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01855633">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01855633</a>	A1 Abweichende Population
31.	NCT01861639	Stability of rTMS on Cognition and Brain Networks on Healthy Subjects.. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01861639">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01861639</a>	A1 Abweichende Population
32.	NCT01892514	Randomized Clinical Trial for the Treatment of Osteonecrosis of the Femoral Head. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01892514">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01892514</a>	A1 Abweichende Population
33.	NCT01929876	A Study to Evaluate of Itraconazole on the Pharmacokinetics of Cobimetinib in Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01929876">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01929876</a>	A1 Abweichende Population
34.	NCT01941862	Depression and Anxiety Reduction Treatment for Suicide. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01941862">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01941862</a>	A1 Abweichende Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
35.	NCT01947413	New Protocols in the Treatment of Upper Limb Dysfunctions of Patients With Stroke.. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01947413">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01947413</a>	A1 Abweichende Population
36.	NCT01974258	Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Onartuzumab Combined With Vemurafenib and/or Cobimetinib in Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01974258">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01974258</a>	A2 Abweichende Intervention
37.	NCT01986166	A Study of MEHD7945A and Cobimetinib (GDC-0973) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Cancers With Mutant KRAS. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01986166">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01986166</a>	A5 Keine RCT
38.	NCT01988896	A Phase 1b Study of MPDL3280A (an Engineered Anti-PDL1 Antibody) in Combination With Cobimetinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01988896">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01988896</a>	A2 Abweichende Intervention
39.	NCT01990131	Computerized Anxiety Treatment for Suicide. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01990131">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01990131</a>	A1 Abweichende Population
40.	NCT02031107	Randomized Trial of Transcranial Theta-burst Stimulation and Transcranial Direct Current Stimulation. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02031107">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02031107</a>	A1 Abweichende Population
41.	NCT02036086	Study of Neo-adjuvant Use of Vemurafenib Plus Cobimetinib for BRAF Mutant Melanoma With Palpable Lymph Node Metastases. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02036086">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02036086</a>	A5 Keine RCT
42.	NCT02057276	Repetitive TMS and Occupational Therapy in Children and Young Adults With Chronic Hemiparesis. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02057276">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02057276</a>	A1 Abweichende Population
43.	NCT02088970	Safety and Efficacy of Corneal Collagen Crosslinking in Infectious Keratitis (Bacterial and Fungal): Randomized, Controlled, Prospective Study. (CXL). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02088970">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02088970</a>	A1 Abweichende Population

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
44.	NCT02136524	A Randomized, Phase I, Cross-Over Study to Assess the Relative Bioavailability of Single-Dose Cobimetinib (GDC-0973) in Tablet vs. Capsule Formulation. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02136524">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02136524</a>	A1 Abweichende Population
45.	NCT02156531	Cognitive Bias Modification for Youth Anxiety. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02156531">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02156531</a>	A2 Abweichende Intervention
46.	NCT02199106	Effectiveness of Neuronavigated Continuous Theta Burst Stimulation of the Left Heschl's Gyrus in Chronic Tinnitus. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02199106">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02199106</a>	A1 Abweichende Population
47.	NCT02230306	Phase II Study of Cobimetinib in Combination With Vemurafenib in Active Melanoma Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02230306">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02230306</a>	A5 Keine RCT
48.	NCT02300025	A Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Cobimetinib in Volunteers With and Without Liver Damage. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02300025">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02300025</a>	A1 Abweichende Population
49.	NCT02300480	Effects of Calot's Triangle Block for Postoperative Analgesia in Patients Undergoing Laparoscopic Cholecystectomy: a Prospective, Randomized, Double-blind, Controlled, Clinical Trial. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02300480">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02300480</a>	A1 Abweichende Population
50.	NCT02303951	Neoadjuvant Vemurafenib + Cobimetinib in Melanoma: NEO-VC. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02303951">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02303951</a>	A5 Keine RCT
51.	NCT02322814	A Study of Cobimetinib in Combination With Paclitaxel as First-line Treatment for Patients With Metastatic Triple-negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02322814">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02322814</a>	A1 Abweichende Population
52.	NCT02351921	Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Individuals With Spinal Cord Injury: A Pilot Study. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02351921">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02351921</a>	A1 Abweichende Population

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
53.	NCT02370810	A CBT-based Internet Intervention for Adults With Tinnitus in the United Kingdom. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02370810">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02370810</a>	A1 Abweichende Population
54.	NCT02372019	Augmentation Study of A Computerized Treatment for Social Anxiety Disorder. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02372019">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02372019</a>	A1 Abweichende Population
55.	NCT02414750	Vemurafenib Plus Cobimetinib in Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02414750">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02414750</a>	A5 Keine RCT
56.	NCT02427893	Trial of Vemurafenib and Cobimetinib in Patients With Advanced BRAFV600 Mutant Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02427893">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02427893</a>	A6 Keine Ergebnisse verfügbar
57.	NCT02438163	Study of Neuroplasticity on Depressed Patients : Modulation of MEP Induced by Theta Burst Stimulation. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02438163">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02438163</a>	A1 Abweichende Population
58.	NCT02457793	A Study of the Safety, Tolerability, and Effects of Cobimetinib and GDC-0994 in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02457793">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02457793</a>	A2 Abweichende Intervention
59.	NCT02472470	Efficacy and Biological Targets of Response to rTMS Therapy in Youth Depression. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02472470">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02472470</a>	A1 Abweichende Population
60.	NCT02537600	Vemurafenib and Cobimetinib Combination in BRAF Mutated Melanoma With Brain Metastasis. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02537600">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02537600</a>	A5 Keine RCT
61.	NCT02583516	Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of Vemurafenib in Combination With Cobimetinib (Continuous and Intermittent) in BRAFV600-mutation Positive Patients With Unresectable Locally Advanced or Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02583516">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02583516</a>	A3 Abweichende Vergleichstherapie

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
62.	NCT02596490	Couple-Based Meditation for Metastatic Lung Cancer Patients and Their Partners. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02596490">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02596490</a>	A1 Abweichende Population
<b>EU-CTR</b>			
63.	2009-014870-16	A phase II, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study comparing the efficacy and safety of Clonidine Lauriad® 50 µg and 100 µg mucoadhesive buccal tablet (MBT) applied once da... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014870-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014870-16</a>	A1 Abweichende Patientenpopulation
64.	2009-015719-42	A 12-week, randomised, double-blind, placebo controlled trial to evaluate the efficacy, quality of life, safety and tolerability of prucalopride in male subjects with chronic constipation. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015719-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015719-42</a>	A1 Abweichende Patientenpopulation
65.	2013-001546-34	Neoadjuvant treatment with the combination of vemurafenib and cobimetinib (GDC-0973) in limited metastasis of malignant melanoma (AJCC stage IIIc/IV) and integrated biomarker study: a single armed... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001546-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001546-34</a>	A5 Keine RCT
66.	2014-001671-30	Evaluation of cobimetinib + vemurafenib combination treatment in patients with brain metastasis BRAFV600 mutated cutaneous melanoma. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001671-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001671-30</a>	A5 Keine RCT
67.	2014-002230-32	A MULTISTAGE, PHASE II, STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF COBIMETINIB IN COMBINATION WITH PACLITAXEL AS FIRST-LINE TREATMENT FOR PATIENTS WITH METASTATIC TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002230-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002230-32</a>	A1 Abweichende Patientenpopulation

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
68.	2014-002480-15	A Phase II, Open-Label, Multicenter Study of Vemurafenib plus Cobimetinib (GDC-0973) in Unresectable Stage IIIc or Metastatic Melanoma; Response Monitoring and Resistance Prediction with Positron E... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002480-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002480-15</a>	A3 Abweichende Vergleichstherapie
69.	2014-003474-16	Immunity elicited by concomitant administration of oral typhoid fever (Vivotif®) and cholera (Dukoral®) vaccines. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003474-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003474-16</a>	A1 Abweichende Patientenpopulation
70.	2014-005277-36	A randomized Phase II study of vemurafenib plus cobimetinib continuous versus intermittent, in previously untreated BRAFV600-mutation positive patients with unresectable locally advanced or metas.... EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005277-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005277-36</a>	A6 Keine Ergebnisse verfügbar
<b>WHO-ICTRP</b>			
71.	ACTRN12611001221943	Cognitive Bias Modification (CBM) and Internet Cognitive Behavioural Therapy (iCBT) for Depression- A Randomised Controlled Trial. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12611001221943">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12611001221943</a>	A1 Abweichende Patientenpopulation
72.	ACTRN12613000139774	A comparison of two different versions of Cognitive Bias Modification (CBM) plus Internet Cognitive Behavioural Therapy (iCBT) for Depression-A Randomised Controlled Trial. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000139774">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000139774</a>	A1 Abweichende Patientenpopulation
73.	ACTRN12613001130752	Cognitive Bias Modification (CBM) and Obsessive Compulsive Beliefs. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613001130752">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613001130752</a>	A1 Abweichende Patientenpopulation
74.	ACTRN12613001334796	Cognitive bias modification to Prevent dEpression (COPE trial). ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613001334796">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613001334796</a>	A1 Abweichende Patientenpopulation

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
75.	DRKS00004896	Cognitive Bias Modification through positivity training for MDD patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00004896">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00004896</a>	A1 Abweichende Patientenpopulation
76.	EUCTR2013-001546-34-AT	Neoadjuvant treatment with the combination of vemurafenib and cobimetinib (GDC-0973) in limited metastasis of malignant melanoma (AJCC stage IIIC/IV) and integrated biomarker study: a single armed phase II EADO trial. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001546-34-AT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001546-34-AT</a>	A5 Keine RCT
77.	EUCTR2014-001671-30-FR	Vemurafenib and Cobimetinib combination in BRAF mutated melanoma with brain metastasis. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001671-30-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001671-30-FR</a>	A5 Keine RCT
78.	EUCTR2014-002230-32-ES	A multi-part, clinical study testing the safety and effectiveness of cobimetinib in combination with paclitaxel as initial treatment for patients with triple-negative (HER2 negative, Estrogen receptor negative, and Progesterone receptor negative) breast cancer that has spread. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002230-32-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002230-32-ES</a>	A1 Abweichende Patientenpopulation
79.	EUCTR2014-002480-15-NL	A Multicenter Study of Vemurafenib plus Cobimetinib (GDC-0973) in Unresectable Stage IIIc or Metastatic Melanoma; Response Monitoring and Resistance Prediction with Positron Emission Tomography and Tumor Characteristics. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002480-15-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002480-15-NL</a>	A3 Abweichende Vergleichstherapie
80.	EUCTR2014-005277-36-ES	Clinical Trial to evaluate the efficacy of vemurafenib in combination with cobimetinib (continuous and intermittent) in BRAFV600-mutation positive patients with unresectable locally advanced or metastatic melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005277-36-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005277-36-ES</a>	A6 Keine Ergebnisse verfügbar
81.	ISRCTN01005959	TOP (Training on Obewuste Processen) training: Retraining automatic cognitive processes in alcohol addict outpatients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN01005959">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN01005959</a>	A1 Abweichende Patientenpopulation

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
82.	ISRCTN16654287	Mphatlalatsane: Early Morning Star. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN16654287">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN16654287</a>	A1 Abweichende Patientenpopulation
83.	ISRCTN23764070	Evaluation of a prototype vaccine against enterotoxigenic Escherichia coli diarrhoea. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN23764070">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN23764070</a>	A1 Abweichende Patientenpopulation
84.	ISRCTN41928225	Inter-individual variation in susceptibility to colorectal neoplasia: the interaction between diet, DNA damage markers and genetic polymorphisms. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN41928225">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN41928225</a>	A1 Abweichende Patientenpopulation
85.	JPRN-UMIN000009688	A physician-initiated translation of independent single-blind research for rice-based oral cholera vaccine, MucoRice-CTB in healthy volunteers. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009688">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009688</a>	A1 Abweichende Patientenpopulation
86.	NCT00467779	Study of GDC-0973/XL518 in Patients With Solid Tumors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00467779">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00467779</a>	A5 Keine RCT
87.	NCT00820144	Cholera Toxin B Subunit (CTB) Administered by Mucosal Way in Healthy Adult Volunteer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00820144">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00820144</a>	A2 Abweichende Intervention
88.	NCT00996892	A Study Evaluating the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of GDC-0973 in Combination With GDC-0941 When Administered in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00996892">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00996892</a>	A5 Keine RCT
89.	NCT01249118	An Absolute Bioavailability Study in Healthy Subjects Comparing Oral to Intravenous Administration of GDC-0973. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01249118">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01249118</a>	A1 Abweichende Population
90.	NCT01249131	A Study of Relative Bioavailability and Food Effect Study of GDC-0973 in Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01249131">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01249131</a>	A1 Abweichende Population

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
91.	NCT01271803	A Study of Vemurafenib And GDC-0973 in Patients With BRAF-Mutation Positive Metastatic Melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01271803">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01271803</a>	A5 Keine RCT
92.	NCT01277718	A Study to Evaluate the Effect of a Proton-Pump Inhibitor (Rabeprazole) on the Relative Bioavailability of GDC 0973 in Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01277718">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01277718</a>	A1 Abweichende Population
93.	NCT01495988	Trial of Vemurafenib/Cobimetinib With or Without Bevacizumab in Patients With Stage IV BRAFV600 Mutant Melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01495988">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01495988</a>	A3 Abweichende Vergleichstherapie
94.	NCT01503151	Cognitive Biases Modification Treatment for Social Anxiety. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01503151">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01503151</a>	A1 Abweichende Population
95.	NCT01562275	A Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of GDC-0973 in Combination With GDC-0068 When Administered in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01562275">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01562275</a>	A2 Abweichende Intervention
96.	NCT01577303	Treatment of Social Phobia With Cognitive Bias Modification. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01577303">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01577303</a>	A1 Abweichende Population
97.	NCT01647893	Phase 1 Single Dose Escalation Study of CTB-001. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01647893">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01647893</a>	A1 Abweichende Population
98.	NCT01656642	A Phase 1b Study of MPDL3280A (an Engineered Anti-PDL1 Antibody) in Combination With Vemurafenib (Zelboraf®) or Vemurafenib Plus Cobimetinib in Patients With Previously Untreated BRAFV600-Mutation Positive Metastatic Melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01656642">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01656642</a>	A2 Abweichende Intervention

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
99.	NCT01711762	A Pharmacokinetics Study of Radioactive-Labeled GDC-0973 in Healthy Male Volunteers. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01711762">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01711762</a>	A1 Abweichende Population
100.	NCT01787513	Cognitive Bias Modification (CBM) Via Imagery and Internet Cognitive Behavioural Therapy (iCBT) for Depression. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01787513">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01787513</a>	A1 Abweichende Population
101.	NCT01929876	A Study to Evaluate of Itraconazole on the Pharmacokinetics of Cobimetinib in Healthy Volunteers. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01929876">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01929876</a>	A1 Abweichende Population
102.	NCT01974258	Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Onartuzumab Combined With Vemurafenib and/or Cobimetinib in Cancer Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01974258">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01974258</a>	A2 Abweichende Intervention
103.	NCT01986166	A Study of MEHD7945A and Cobimetinib (GDC-0973) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Cancers With Mutant KRAS. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01986166">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01986166</a>	A5 Keine RCT
104.	NCT01988896	A Phase 1b Study of MPDL3280A (an Engineered Anti-PDL1 Antibody) in Combination With Cobimetinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01988896">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01988896</a>	A2 Abweichende Intervention
105.	NCT02036086	Study of Neo-adjuvant Use of Vemurafenib Plus Cobimetinib for BRAF Mutant Melanoma With Palpable Lymph Node Metastases. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02036086">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02036086</a>	A5 Keine RCT
106.	NCT02136524	A Randomized, Phase I, Cross-Over Study to Assess the Relative Bioavailability of Single-Dose Cobimetinib (GDC-0973) in Tablet vs. Capsule Formulation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02136524">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02136524</a>	A1 Abweichende Population

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
107.	NCT02156531	Cognitive Bias Modification for Youth Anxiety. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02156531">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02156531</a>	A2 Abweichende Intervention
108.	NCT02230306	Phase II Study of Cobimetinib in Combination With Vemurafenib in Active Melanoma Brain Metastases. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02230306">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02230306</a>	A5 Keine RCT
109.	NCT02300025	A Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Cobimetinib in Volunteers With and Without Liver Damage. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02300025">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02300025</a>	A1 Abweichende Population
110.	NCT02300480	Effects of Calot's Triangle Block for Postoperative Analgesia in Patients Undergoing Laparoscopic Cholecystectomy: a Prospective, Randomized, Double-blind, Controlled, Clinical Trial. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02300480">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02300480</a>	A1 Abweichende Population
111.	NCT02303951	Neoadjuvant Vemurafenib + Cobimetinib in Melanoma: NEO-VC. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02303951">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02303951</a>	A5 Keine RCT
112.	NCT02372019	Augmentation Study of A Computerized Treatment for Social Anxiety Disorder. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02372019">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02372019</a>	A1 Abweichende Population
113.	NCT02414750	Vemurafenib Plus Cobimetinib in Metastatic Melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02414750">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02414750</a>	A5 Keine RCT
114.	NCT02427893	Trial of Vemurafenib and Cobimetinib in Patients With Advanced BRAFV600 Mutant Melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02427893">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02427893</a>	A6 Keine Ergebnisse verfügbar
115.	NCT02457793	A Study of the Safety, Tolerability, and Effects of Cobimetinib and GDC-0994 in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02457793">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02457793</a>	A2 Abweichende Intervention

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
116.	NTR3875	Retraining automatic cognitive processes in problematic alcohol use. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR3875">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR3875</a>	A1 Abweichende Patientenpopulation
117.	NTR4172	The effectiveness of a serious game for first episode psychotic patients with anxiety symptoms using cognitive bias modification: a randomized controlled trial. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR4172">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR4172</a>	A1 Abweichende Patientenpopulation
118.	NTR4275	Think different: effectiveness of an online training for children with obsessive-compulsive disorder. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR4275">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR4275</a>	A1 Abweichende Patientenpopulation
119.	NTR4340	Cognitive bias modification imagery (CBM-I). ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR4340">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR4340</a>	A1 Abweichende Patientenpopulation
120.	NTR4405	ChIP-Studie: Changing Interpretations in PTSD. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR4405">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR4405</a>	A1 Abweichende Patientenpopulation
121.	NTR4475	The additive effects of combined brain stimulation and behavioural training on the treatment of alcohol dependence. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR4475">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR4475</a>	A1 Abweichende Patientenpopulation
122.	NTR4830	A smoking cessation intervention: online cognitive bias training. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR4830">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR4830</a>	A1 Abweichende Patientenpopulation
123.	NTR5062	Online training to decrease alcohol consumption. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5062">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5062</a>	A1 Abweichende Patientenpopulation
124.	NTR5087	Avoid alcohol training in treatment for problem drinkers. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5087">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5087</a>	A1 Abweichende Patientenpopulation

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
125.	NTR5096	Train away your gambling problems: online cognitive bias training. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5096">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5096</a>	A1 Abweichende Patientenpopulation
126.	NTR5285	Attention Bias Modification (ABM) for Major Depressive Disorder. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5285">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5285</a>	A1 Abweichende Patientenpopulation
<b>Roche Trials Database</b>			
127.	GE28079	A Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of GDC-0973 in Combination with GDC-0068 When Administered in Patients with Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. Roche trials database. 2015 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=GE28079">http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=GE28079</a>	A5 Keine RCT
128.	GO29026	Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Onartuzumab Combined with Vemurafenib and/or Cobimetinib in Cancer Patients. Roche trials database. 2015 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=GO29026">http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=GO29026</a>	A5 Keine RCT
129.	GO29030	A Study of MEHD7945A and Cobimetinib (GDC-0973) in Patients with Locally Advanced or Metastatic Cancers with Mutant KRAS. Roche trials database. 2015 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=GO29030">http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=GO29030</a>	A5 Keine RCT
130.	GP28363	A Phase 1b Study of MPDL3280A (an engineered anti-PDL1 antibody) in Combination with Cobimetinib in Patients with Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. Roche trials database. 2015 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=GP28363">http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=GP28363</a>	A5 Keine RCT
131.	GP28369	A Pharmacokinetics Study of Radioactive-Labeled GDC-0973 in Healthy Male Volunteers. Roche trials database. 2015 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=GP28369">http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=GP28369</a>	A1 Abweichende Patientenpopulation

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
132.	GP28370	A Randomized, Phase I, Cross-Over Study to Assess the Relative Bioavailability of Single-Dose Cobimetinib (GDC-0973) in Tablet vs. Capsule Formulation. Roche trials database. 2015 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=GP28370">http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=GP28370</a>	A1 Abweichende Patientenpopulation
133.	GP28384	A Phase 1b Study of MPDL3280A (an engineered anti-PDL1 antibody) in Combination with Vemurafenib (Zelboraf®) or Vemurafenib Plus Cobimetinib in Patients with Previously Untreated BRAFV600-Mutation Positive Metastatic Melanoma. Roche trials database. 2015 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=GP28384">http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=GP28384</a>	A3 Abweichende Vergleichstherapie
134.	GP28620	A Study to Evaluate of Itraconazole on the Pharmacokinetics of Cobimetinib in Healthy Volunteers. Roche trials database. 2015 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=GP28620">http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=GP28620</a>	A1 Abweichende Patientenpopulation
135.	GP29342	A Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Cobimetinib in Volunteers with and without Liver Damage. Roche trials database. 2015 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=GP29342">http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=GP29342</a>	A1 Abweichende Patientenpopulation
136.	MEK4592g	Study of GDC-0973/XL518 in Patients With Solid Tumors. Roche trials database. 2015 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=MEK4592g">http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=MEK4592g</a>	A5 Keine RCT
137.	MEK4752g	A Study Evaluating the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of GDC-0973 in Combination with GDC-0941 When Administered in Patients with Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. Roche trials database. 2015 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=MEK4752g">http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=MEK4752g</a>	A5 Keine RCT
138.	NO25395	A Study of Vemurafenib And GDC-0973 in Patients With BRAF-Mutation Positive Metastatic Melanoma. Roche trials database. 2015 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=NO25395">http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=NO25395</a>	A5 Keine RCT

#	Registernummer	Quelle	Ausschlussgrund
139.	WO29479	A Study of Cobimetinib in Combination with Paclitaxel as First-line Treatment for Patients with Metastatic Triple-negative Breast Cancer. Roche trials database. 2015 [Zugriffsdatum: 11.11.2015]. Verfügbar unter: <a href="http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=WO29479">http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=WO29479</a>	A1 Abweichende Patientenpopulation

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend. Es wurde keine Suche durchgeführt.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend. Es wurde keine Suche durchgeführt.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend. Es wurde keine Suche durchgeführt.

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-141 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-141 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-141 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie GO28141 (coBRIM)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Cobimetinib+Vemurafenib im Vergleich zu Placebo+Vemurafenib bei erwachsenen nicht-vorbehandelten Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Melanom
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase III Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Zusammenfassung der drei Änderungen des ursprünglichen Protokolls vom 03. August 2012.</p> <p>Protokoll Version 2, 04. Oktober 2012: Verbesserung von Rechtschreibfehlern; Verschiebung einiger Textstellen und kleine redaktionelle Änderungen zur Verbesserung der Verständlichkeit</p> <p>Protokoll Version 3, 24. April 2013:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinzunahme des durch die IRF bewerteten PFS als sekundären Endpunkt;</li> <li>• Erläuterung des Ausschlusskriteriums 4, um Patienten mit im Frühstadium zuvor resezierten Melanom für die Studie zuzulassen;</li> <li>• Hinzunahme von kardialen Ereignissen/ Grad <math>\geq 2</math> Reduktion der LVEF zu den AESI;</li> <li>• Überarbeitung der Leitlinien für die Notfall-Entblindung, um den Prüfarzten</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>eine Entblindung ohne vorherige Zustimmung des Sponsors zu ermöglichen;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderungen der Berichterstattungszeitraums bezüglich Schwangerschaft und Schwangerschaft von Partnern, für LVEF, dermatologische und ophthalmologische Untersuchungen nach Zyklus 2;</li> <li>• Aufnahme der überarbeiteten Leitlinien bezüglich einer konservativeren Überwachung des QTc/ kardiologische Konsultation;</li> <li>• Aktualisierung der Sicherheitsinformationen für die Kombination Cobimetinib+Vemurafenib;</li> <li>• Ergänzung von ausführlicheren Beschreibungen im Protokoll, um die Lesbarkeit und das Verständnis zu verbessern;</li> <li>• Änderung von „GDC-0973“ zu „Cobimetinib“ im gesamten Dokument</li> </ul> <p>Protokoll Version 4, 12. September 2013: Aktualisierung der Sicherheitsinformationen, um die Konsistenz mit der Prüfarztbroschüre von Vemurafenib zu gewährleisten; Ergänzung von ausführlicheren Beschreibungen im Protokoll, um die Lesbarkeit und das Verständnis zu verbessern</p> <p>Protokoll Version 4 Addendum 1, 17. März 2013: Als Antwort auf eine Anfrage von „Health Canada“ wurde das Protokoll überarbeitet, um durch Lipase- und Amylase-Tests die Diagnose bei Verdacht auf Pankreatitis zu bestätigen. Zu diesem Zeitpunkt wurde die kanadische Änderung zum Protokoll nicht als generelle Protokolländerung übernommen und daher nicht in allen Ländern umgesetzt.</p> <p>Für die geplante Analyse gab es keine Änderungen, mit den folgenden Ausnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MMRM von PRO wurden nicht durchgeführt, da keine klinisch relevanten Veränderungen der deskriptiven Statistiken und der Analyse der Veränderung der Baseline-Werte beobachtet wurden</li> <li>• Die Sensitivitätsanalyse des PFS für fehlende Visiten wurde nicht durchgeführt, da die Anzahl der Patienten</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mit fehlenden Visiten sehr niedrig war</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die stratifizierten und nicht stratifizierten Analysen des OS bezüglich Folgetherapie wurden durchgeführt aber nicht berichtet, da die verfügbaren Daten nicht ausreichend für eine aussagekräftige Analyse waren</li> <li>• Eine Post-hoc-Analyse wurde durchgeführt, um das Ausmaß des besten Ansprechens der Ziel-Läsion beurteilen zu können</li> </ul> <p>Außerdem wurden die Ergebnisse der explorativen Biomarker-Parameter hier nicht aufgeführt sondern in einem separaten Bericht zur Verfügung gestellt.</p>
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem, nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Melanom</p> <p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patienten mit histologisch bestätigtem Melanom, entweder inoperables Stadium IIIC oder metastasiertes Stadium IV Melanom (definiert durch AJCC, 7. Edition). Inoperabilität des Stadiums IIIC muss durch einen chirurgischen Onkologen bestätigt werden.</li> <li>2. Therapienaive Patienten, die keine vorherige systemische Krebstherapie für inoperables Stadium IIIC und Stadium IV Melanome erhalten haben. Vorherige adjuvante Therapie (einschließlich einer Immuntherapie bspw. Ipilimumab) war erlaubt.</li> <li>3. Dokumentation des BRAF-V600 Mutation-positiven Status anhand des cobas<sup>®</sup> 4800 BRAF-V600-Mutationstests</li> <li>4. Messbare Krankheit mit RECIST v1.1</li> <li>5. ECOG-PS von 0 oder 1</li> <li>6. Zustimmung zur Archivierung von Gewebe für Biomarker-Analysen</li> <li>7. Zustimmung zu Tumorbiopsien von zugänglichen Läsionen am Tag 15 des zweiten Zyklus und bei Progression, für die Durchführung von Biomarker-Analysen, um intrinsische und erworbene Resistenzen zu untersuchen</li> </ol> <p>Männliche oder weibliche Patienten</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>≥18 Jahre</p> <p>8. Patienten waren bereit und in der Lage:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ihre schriftliche Einwilligung zu geben, bevor jegliche studienbezogenen Tätigkeiten durchgeführt wurden</li> <li>• sowie sich an das Protokoll zu halten.</li> </ul> <p>9. Lebenserwartung ≥12 Wochen</p> <p>10. Adäquate hämatologische und Organfunktion; definiert durch folgende Laborwerte welche innerhalb von 14 Tagen vor Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation vorlagen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ANC ≥1,5×10<sup>9</sup>/L</li> <li>• Thrombozytenzahl ≥100×10<sup>9</sup>/L</li> <li>• Hämoglobin ≥9 g/dL</li> <li>• Albumin ≥2,5 g/dL</li> <li>• Bilirubin ≤ 1,5 × ULN</li> <li>• AST, ALT und AP ≤3 × ULN, mit den folgenden Ausnahmen: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Patienten mit dokumentierten Lebermetastasen: AST und/oder ALT ≤5 × ULN</li> <li>– Patienten mit dokumentierten Leber- oder Knochenmetastasen: AP ≤5 × ULN</li> <li>– Serumkreatinin ≤1,5 × ULN oder Kreatinin Clearance ≥40 mL/min</li> </ul> </li> </ul> <p>11. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter und männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sind einverstanden, immer zwei wirksame Verhütungsmethoden während der Studiendauer und für mindestens 6 Monate nach Beendigung der Studientherapie zu verwenden.</p> <p>12. Frauen im gebärfähigen Alter hatten 14 Tage vor Erhalt der ersten Studienmedikation einen negativen Serum-Schwangerschaftstest</p> <p>13. Keine psychischen, familiären, soziologischen oder geografischen Hintergründe, welche die Einhaltung des Studienprotokolls sowie des Follow-up erschwert; diese Voraussetzungen sollten mit den Patienten vor Studieneinschluss diskutiert werden</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vorgeschichte einer früheren RAF oder MEK-Inhibitor Behandlung</li> <li>2. Palliative Strahlentherapie innerhalb von 14 Tagen vor Erhalt der ersten Studienmedikation</li> <li>3. Großer chirurgischer Eingriff oder traumatische Verletzungen innerhalb von 14 Tagen vor Erhalt der ersten Studienmedikation</li> <li>4. Patienten mit aktiven malignen Tumoren (mit Ausnahme von BRAF-mutiertem Melanom) oder einer vorhergehenden Malignität innerhalb der letzten 3 Jahre wurden ausgeschlossen, ausgenommen Patienten mit: <ul style="list-style-type: none"> <li>• reseziertem Melanom,</li> <li>• reseziertem Basalzellkarzinom,</li> <li>• reseziertem kutanen Plattenepithelkarzinom,</li> <li>• reseziertem Melanom in situ,</li> <li>• reseziertem Karzinom in situ des Gebärmutterhalses und</li> <li>• reseziertem Karzinom in situ der Brust.</li> </ul> </li> <li>5. Vorgeschichte eines einmaligen erhöhten Nachweises des prostataspezifischen Antigens ohne den radiologischen Nachweis von metastasiertem Prostatakrebs.</li> <li>6. Vorgeschichte oder Nachweis einer krankhaften Veränderung der Retina bei der augenärztliche Untersuchung, die als ein Risikofaktor für eine neurosensorische Netzhautablösung / Retinopathia centralis serosa, Retinalvenenverschluss oder neovaskuläre Makuladegeneration gilt.</li> <li>7. Die Risikofaktoren für einen Retinalvenenverschluss sind im Folgenden aufgeführten; Patienten wurden ausgeschlossen falls die folgenden Bedingungen zutrafen: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Unkontrolliertes Glaukom mit Augeninnendruck &gt;21 mmHg</li> <li>b) Serum-Cholesterinspiegel ≥Grad 2</li> <li>c) Hypertriglyceridämie ≥Grad 2</li> <li>d) Hyperglykämie (nüchtern) ≥Grad 2</li> </ol> </li> <li>8. Klinisch signifikante kardiale Dysfunktion, einschließlich der folgenden:</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Gegenwärtig instabile Angina</li> <li>b) Gegenwärtig symptomatische Herzinsuffizienz der New York Heart Association Klasse 2 oder höher</li> <li>c) Vorgeschichte von angeborenem Long-QT-Syndrom oder ein mittleres (Durchschnitt einer Dreifach-Messung) QTcF (Fridericia korrigiertes QT-Intervall) <math>\geq 450</math> ms zu Baseline oder nicht korrigierbare Auffälligkeiten der Serumelektrolyte (Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium, Phosphor)</li> <li>d) Aktuelle unkontrollierte Hypertonie <math>\geq</math> Grad 2 (Patienten mit einer Vorgeschichte von Hypertonie kontrolliert mit blutdrucksenkenden Mittel auf Grad <math>\leq 1</math>, waren für die Studie geeignet).</li> <li>e) LVEF unter der festgelegten LLN oder unter 50%, je nachdem, welcher Wert niedriger war.</li> </ul> <p>9. Patienten mit aktiven Läsionen des ZNS (einschließlich Meningeosis carcinomatosa) wurden ausgeschlossen. Allerdings waren Patienten geeignet, falls:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) alle bekannten ZNS-Läsionen mit stereotaktischer Strahlentherapie oder Operation behandelt wurden, UND</li> <li>b) es gab keinen Hinweis auf klinische und radiologische Krankheitsprogression im ZNS für <math>\geq 3</math> Wochen nach der Strahlentherapie oder Operation.</li> <li>c) Bestrahlung des gesamten Gehirns war nicht erlaubt, mit Ausnahme von Patienten, welche eine definitive Resektion oder eine stereotaktische Strahlentherapie aller radiologisch nachweisbaren parenchymalen Hirnläsionen hatten.</li> </ul> <p>10. Gegenwärtig schwerwiegende, unkontrollierte systemische Erkrankung.</p> <p>11. Vorgeschichte einer Malabsorption oder einer anderen Beeinträchtigung welche die Absorption der Studienmedikation stört</p> <p>12. Schwanger, laktierend oder stillend.</p> <p>13. Fehlende Bereitschaft oder Unfähigkeit den Studien- oder Follow-up-</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Anforderungen nachzukommen</p> <p>14. Folgende Nahrungsmittel / Nahrungsergänzungsmittel waren mindestens sieben Tage vor Studienbeginn und während der Studie verboten:</p> <p>a) Johanniskraut oder Hyperforin (starke Induzierer des Cytochrom P450 3A4)</p> <p>b) Grapefruitsaft (starke Hemmer des Cytochrom P3A4)</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	133 Studienzentren in 19 Ländern: Australien (15), Österreich (3), Belgien (6), Kanada (7), Tschechien (8), Frankreich (9), Deutschland (19), Großbritannien (11), Ungarn (3), Italien (11), Israel (3), Niederlande (3), Neuseeland (2), Norwegen (1), Russland (5), Spanien (7), Schweiz (1), Schweden (3), USA (16)
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p><u>Placebo+Vemurafenib:</u></p> <p>zweimal täglich 960 mg Vemurafenib oral an den Tagen 1 bis 28</p> <p>und</p> <p>einmal täglich Placebo oral an den Tagen 1 bis 21,</p> <p>für jeden 28-tägigen Behandlungszyklus</p> <p><u>Cobimetinib+Vemurafenib:</u></p> <p>zweimal täglich 960 mg Vemurafenib oral an den Tagen 1-28</p> <p>und</p> <p>einmal täglich 60 mg Cobimetinib oral an den Tagen 1 bis 21,</p> <p>für jeden 28-tägigen Behandlungszyklus</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primäres Zielkriterium:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bewertung der Wirksamkeit von Cobimetinib+Vemurafenib im Vergleich zu Placebo+Vemurafenib anhand des PFS</li> </ul> <p><u>Sekundäre Zielkriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bewertung der Wirksamkeit von Cobimetinib+Vemurafenib im Vergleich zu Placebo+Vemurafenib anhand: OS, ORR, DOR und PFS beurteilt durch IRF</li> <li>- Charakterisierung des Toxizitätsprofils bei Patienten die Cobimetinib+Vemurafenib erhalten haben gegenüber Patienten die Placebo+Vemurafenib erhalten.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Charakterisierung der Pharmakokinetik von Cobimetinib+Vemurafenib, und Vergleich der Pharmakokinetik von Cobimetinib+Vemurafenib mit der Pharmakokinetik von Placebo+Vemurafenib</li> <li>- Durchführung einer explorativen Expositions-Response Analyse, inklusive einer QTc-Konzentrations-Analyse</li> <li>- Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 und dem EQ-5D Fragebogen.</li> </ul> <p><u>Explorative Zielkriterien:</u></p> <p>Zusätzlich engagierte sich der Sponsor in allen Studienprotokollen für die Sammlung von Biomarker Proben. Das Ziel des Biomarker-Profilings ist die Entwicklung von Behandlungen die speziell auf den Patienten zugeschnitten sind, um einen optimalen Nutzen zu erzielen (Personalisierte Gesundheitsversorgung). Die Proben können für folgende Zwecke verwendet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Untersuchung der intrinsischen und erworbenen Mechanismen der MEK- und BRAF-Resistenz in Tumorproben, die zu Baseline, während der Behandlung und bei Krankheitsprogression genommen wurden.</li> <li>- Untersuchung der Assoziation von Biomarkern mit der Effektivität und/ oder unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit Arzneimitteln.</li> <li>- Erweiterung des Wissens und Verständnisses der Krankheitsbiologie.</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hinzunahme des sekundären Endpunktes PFS bewertet durch IRF;</li> <li>- Hinzunahme von kardialen Ereignissen/ LVEF vom CTCAE-Grad <math>\geq 2</math> zu den AESI;</li> <li>- Konservativere Leitlinien für QTc Überwachung;</li> <li>- Aktualisierung der Sicherheitsinformationen für die Kombination von Cobimetinib+Vemurafenib</li> </ul>
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Studie wurde mit Einschluss von 500 Patienten geplant unter Berücksichtigung folgender Annahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Stratifizierter Log-Rank Test mit einem 2-</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>seitigen Signifikanzniveau <math>\alpha=0,05</math></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 6 Monate medianes PFS für den Arm Placebo+Vemurafenib</li> <li>- 11 Monate medianes PFS für Arm Cobimetinib+Vemurafenib</li> <li>- Anlaufzeit von 9 Monaten für die Aufnahmen von bis zu 65 Patienten pro Monat erreicht wurden, anschließend einen gesamten Einschlusszeitraum von ca. 14 Monaten</li> <li>- 5% Abbrecherquote</li> <li>- Keine Interimanalyse des PFS</li> </ul> <p>Die abschließende Analyse des primären Endpunktes PFS wurde durchgeführt, sobald ca. 206 PFS-Ereignisse eingetreten waren. Diese Anzahl an Ereignissen liefert eine Power von 95%, um eine Verbesserung des medianen PFS von 6 Monaten im Arm Placebo+Vemurafenib auf 11 Monaten im Arm Cobimetinib+Vemurafenib festzustellen (entspricht einem HR von 0,55 und einem minimal nachweisbaren Unterschied von 0,76).</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Für den primären Endpunkt wurde keine Zwischenanalyse durchgeführt.</p> <p>Für den sekundären Endpunkt OS wurden drei Analysen geplant (zwei Interimanalysen und eine finale Analyse):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Die erste Interimanalyse wird zum Zeitpunkt der primären PFS-Analyse durchgeführt.</li> <li>- Eine zweite Interimanalyse des OS ist nach dem Auftreten von 256 Todesfällen geplant (voraussichtlich etwa 27 Monate nach der ersten Visite des ersten Patienten).</li> <li>- Die finale Analyse des OS wird nach ca. 385 Todesfällen durchgeführt (voraussichtlich etwa 27 Monate nach der ersten Visite des ersten Patienten).</li> </ul> <p>Nachdem 10% der Patienten zwei Zyklen der Studienbehandlung erhalten hatten, wurde eine entblindete Zwischenanalyse der Sicherheit von einem Independent Data Coordinating Center durchgeführt; die Zwischenanalyse beinhaltet unerwünschte Ereignisse und EKG-Daten.</p> <p>Nach einer Überarbeitung des Plans für die finale Analyse (Amendment SAP: 23. Februar</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		2015), wurde die finale OS-Analyse auf den Zeitpunkt, wenn 250 Ereignisse eingetreten sind, gelegt und auf eine zweite Interimanalyse verzichtet. Bei Eintreten von 250 Ereignissen wurde mit einer Power von ca. 80% gerechnet, um eine Verbesserung der medianen Überlebenszeit von 15 Monaten im Placebo+Vemurafenib-Arm auf 21,4 Monate im Cobimetinib+Vemurafenib-Arm zu erkennen (entsprechend einem HR von 0,70). Es gab somit nur eine Interimanalyse und eine finale Analyse für den Endpunkt OS
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung mittels eines Interactive-Response-Systems
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die permutierte Block-Randomisierung erfolgte mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 und wurde stratifiziert nach: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Geografische Region ( Nordamerika, Europa, Australien/ Neuseeland/ Andere)</li> <li>- Metastatische Einteilung (nicht-resektables Stadium IIIc, M1a und M1b; oder M1c)</li> </ul>
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Randomisierung mittels eines Interactive-Response-Systems mit Zuteilungsverhältnis 1:1.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	k.A.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Prüfarzt, Patienten und Sponsoren waren verblindet. Behandlungscodes sollten nur in Notfällen aufgehoben werden. Der Prüfarzt sollte vorzeitige Entblindungen dokumentieren und Erklärungen liefern (z. B. unbeabsichtigte Entblindung, Entblindung aufgrund eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses). Einzelne Behandlungscodes konnten, mit Hilfe des Interactive-Response-Systems, nur in Notfällen (wenn die Sicherheit eines Patienten gefährdet war) aufgehoben werden. Patienten und Prüfarzte blieben bezüglich der Studienmedikation verblindet, außer, wenn das Data Safety Monitoring Board die

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Entblindung vorschlug.</p> <p>Vorzeitige Entblindung musste genau dokumentiert werden. Im Falle unerwarteter schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, welche von den Prüfarzten mit der Behandlung in Verbindung gebracht wurden, hatte Roche Zugang zum Behandlungscode, um umgehend das Gesundheitsamt zu informieren.</p>
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Placebo-Tabletten wurden mit der gleichen Größe, Form und Farbe wie die Cobimetinib-Tabletten hergestellt und enthielten die gleichen sonstigen inaktiven Bestandteile wie die aktive Formulierung.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Analysepopulation</b></p> <p><u>Intention-to-Treat-Population</u></p> <p>Alle randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob sie die Studienbehandlung erhalten haben. Die Analyse erfolgte entsprechend der durch die Randomisierung zugewiesenen Behandlungsgruppe.</p> <p><u>Safety-Population</u></p> <p>Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Analyse erfolgte entsprechend der tatsächlich erhaltenen Medikation.</p> <p><u>Pharmakokinetik-Population</u></p> <p>Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und valide Pharmakokinetik-Messungen aufweisen (adäquat dokumentierte Zeitpunkte der Dosierung und der Pharmakokinetik-Proben). Die Analyse erfolgte entsprechend der tatsächlich erhaltenen Medikation. Die Pharmakokinetik-Population variiert zu bestimmten Zeitpunkten, basierend auf der Verfügbarkeit der Ergebnisse zu den Zeitpunkten der bestätigten Dosierung und Pharmakokinetik-Messungen.</p> <p><u>PRO-Population</u></p> <p>Alle Patienten, die einen Baseline-Wert und mindestens einen Wert nach Baseline aufweisen. Die Analyse erfolgte entsprechend der durch die Randomisierung zugewiesenen Behandlungsgruppe.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Fehlende Werte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Das PFS für Patienten, die keinen Wert nach Baseline hatten und bei denen kein Ereignis eintrat, wurde am Tag der Randomisierung zensiert.</li> <li>- Die Überlebenszeit für Patienten ohne Werte nach Baseline wurde zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</li> <li>- Hinsichtlich der ORR wurden randomisierte Patienten, für die nach Baseline keine Tumorbewertung durchgeführt wurde, als Non-Responder gewertet.</li> <li>- Bei der Analyse von EORTC QLQ-C30 und EQ-5D Scores wurden fehlende Werte nicht imputiert.</li> </ul> <p><b>Wirksamkeitsanalyse</b></p> <p><u>Primärer Endpunkt:</u>  PFS definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Krankheitsprogression (gemäß Prüfarzt-Einschätzung mittels RECIST v1.1) oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem was früher eintrat. Das PFS von Patienten, die bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts keine Krankheitsprogression aufwiesen oder verstorben sind, wurde zensiert zum Zeitpunkt der letzten verwertbaren Tumorbeurteilung. Das PFS von Patienten, die nach Baseline keine Tumorbeurteilung aufwiesen, wurde auf den Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Die Dauer des PFS war der Zeitpunkt des Ereignisses oder des Zensierungszeitpunktes minus dem Randomisierungszeitpunkt plus einen Tag, umgerechnet in Monate.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stratifizierter Log-Rank Test für die beiden Behandlungsarme mit zweiseitigem Signifikanzniveau von 0,05</li> <li>• Berechnung des HR mit einem nach geografischer Region und metastatischer Einteilung stratifizierten Cox-Modell und zweiseitigen 95%-KI</li> <li>• Kaplan-Meier-Schätzer für das mediane PFS der beiden Behandlungsarme und Kaplan-Meier-Kurven</li> </ul> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- OS, definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Tod durch jegliche Ursache. Die</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Gesamtüberlebenszeit von Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch am Leben waren, wurde zensiert zum letzten bekannten Zeitpunkt vor der Analyse, an welchem der Patient nachweislich am Leben war. Die Gesamtüberlebenszeit von Patienten, zu denen nach Baseline keine Überlebensdaten vorlagen, wurde auf den Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Die Dauer des OS war der Zeitpunkt des Todes oder des Zensierungszeitpunktes minus dem Randomisierungszeitpunkt plus einen Tag, umgerechnet in Monate.</p> <p>Es waren zwei Interimanalysen geplant: Die erste zum Zeitpunkt der finalen PFS-Analyse, die zweite sobald 256 Ereignisse eingetreten sind (voraussichtlich etwa 27 Monate nach der Randomisierung des ersten Patienten). Die finale Analyse des OS sollte nach ca. 385 Todesfällen durchgeführt werden.</p> <p>Die schnelle Entwicklung anderer potenziell effektiver Behandlungen für Patienten mit metastasiertem Melanom bietet mehr Therapieoptionen für Patienten nach einer Krankheitsprogression. Dies stellt einen potenziellen Confounder für den Nutzen der Behandlung mit Cobi+Vem auf die geplante finale OS-Analyse dar. Um diesen potenziellen Einfluss so gering wie möglich zu halten und trotzdem eine statistisch robuste Auswertung zum OS-Nutzen von Cobimetinib+Vemurafenib durchführen zu können, wurde die geplante Protokoll-definierte OS-Analyse überarbeitet (Amendment SAP: 23. Februar 2015). Der überarbeitete Plan sieht, vor die finale OS-Analyse nach 250 Ereignissen durchzuführen und auf eine zweite Interimanalyse zu verzichten. Bei Eintreten von 250 Ereignissen wurde mit einer Power von ca. 80% gerechnet, um eine Verbesserung der medianen Überlebenszeit von 15 Monaten im Placebob+Vemurafenib-Arm und auf 21,4 Monate im Cobimetinib+Vemurafenib-Arm zu erkennen (entsprechend einem HR von 0,70).</p> <p>Der Gesamtfehler 1. Art wird durch die Lan-DeMets Implementierung der O'Brien und Fleming Funktion kontrolliert, mit einem zweiseitigen</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Signifikanzniveau von 0,05. Der Behandlungsunterschied wurde mit einem stratifizierten Log-Rank Test untersucht. Zur Analyse des HR und des zugehörigen 95%-KI wurde eine stratifizierte Cox-Regression durchgeführt. Außerdem wurde der Kaplan-Meier-Schätzer für das mediane OS der beiden Behandlungsarme berechnet und die Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.</p> <p>– ORR:</p> <p>BORR, definiert als CR oder PR mittels RECIST v1.1. Die BORR wurde bestimmt durch zwei aufeinanderfolgende Untersuchungen durch den Prüfarzt, die im Abstand von mindestens 4 Wochen durchgeführt wurden. Im Falle einer SD, mussten die Messungen mindestens einmal nach Randomisierung in einem Intervall von mindestens 6 Wochen den Kriterien einer SD entsprechen. Auswertbare Patienten, die diesen Kriterien nicht entsprachen wurden als Non-Responder gewertet. Dies schloss auch Patienten ein, die keine Studienbehandlung erhalten haben und behandelte Patienten, für die nach Baseline keine Tumorbeurteilung durchgeführt wurde.</p> <p>Die DOR wurde nur für die Patienten berechnet, die ein PR oder CR aufwiesen. Sie ist definiert als Zeit zwischen dem ersten Auftreten eines nachgewiesenen bestätigten Ansprechens und einer Krankheitsprogression (Prüfarzt-Einschätzung mittels RECIST v1.1) oder dem Tod durch jegliche Ursachen. Für Patienten, die noch am Leben waren und nach dem Erreichen eines Ansprechens keine Krankheitsprogression aufwiesen, wurde die DOR auf den Zeitpunkt der letzten auswertbaren Tumorbeurteilung vor dem Datenschnitt zensiert. Es wurden die Kaplan-Meier-Schätzer für die mediane DOR der beiden Behandlungsarme berechnet und die 95%-KI</p> <p>TTR, definiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem ersten CR oder PR. Hierfür wurden nur deskriptive Statistiken dargestellt.</p> <p>– PFS bewertet durch IRF, definiert und analysiert wie der primäre Endpunkt PFS</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>PRO</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Krebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten. Der EORTC QLQ-C30 wurde für Patienten evaluiert, die mindestens einen Wert zu und nach Baseline aufwiesen, so dass ein Score berechenbar ist. Die Ergebnisse der EORTC QLQ-C30 Scores zur Baseline und die Veränderung des Scores ab Baseline wurden deskriptiv dargestellt.</li> <li>– Der EQ-5D ist ein patientenberichtetes generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands von Patienten. Er wurde für Patienten evaluiert, die mindestens einen Wert zu und nach Baseline aufwiesen, so dass ein Score berechenbar ist. Die Ergebnisse sind Teil eines separaten Berichts.</li> </ul> <p>Deskriptive Analysen beinhalten bei stetigen Daten den Mittelwert, die Standardabweichung, den Median, das Maximum und Minimum und die Anzahl der Patienten. Bei diskreten Daten werden die Anzahl der Patienten, die Häufigkeiten und Prozentzahlen dargestellt.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Sensitivitätsanalyse</u></p> <p><u>Progressionsfreies Überleben (PFS)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Nicht-stratifizierte Analyse (Log-Rank Test und HR mit einem Cox-Modell)</li> <li>– Zensierung für nicht Protokoll-konforme onkologische Behandlung, d. h. Patienten mit Progression oder Tod welche eine nicht Protokoll-konforme onkologische Behandlung erhalten haben, wurden zur letzten Tumorbeurteilung bevor sie eine nicht Protokoll-konforme onkologische Behandlung erhalten haben, zensiert; stratifizierte und nicht-stratifizierte Analyse</li> <li>– Zensierung für fehlende Studienbesuche, d. h. Patienten, die zu mindestens zwei Untersuchungen vor dem Ereignis fehlende Werte aufwiesen, wurden bei der letzten Tumorbeurteilung zensiert; stratifizierte und nicht-stratifizierte Analyse</li> </ul> <p><u>Gesamtüberleben (OS)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Nicht-stratifizierte Analyse (Log-Rank Test und HR mit einem Cox-Modell)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>– Zensierung für anschließende onkologische Behandlung, d. h. die Überlebenszeiten von Patienten, die nach der gemäß Randomisierung zugewiesenen Behandlung eine andere onkologische Behandlung begonnen haben, wurden durch einen intervall-ähnlichen Effekt imputiert; stratifizierte und nicht stratifizierte Analyse</p> <p><b>Subgruppenanalysen</b> Für das PFS und das OS wurden Subgruppenanalysen geplant und durchgeführt. Einige der Subgruppenanalysen waren aufgrund der kleinen Fallzahl nur explorativ. Die Subgruppenanalyse erfolgte für folgende Gruppen, war jedoch nicht beschränkt auf diese:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Krankheitsstatus (IIIC, M1a, M1b, M1c )</li> <li>– Alter (≤65 Jahre, &gt;65 Jahre)</li> <li>– Ethnie (weiß, nicht-weiß)</li> <li>– Geschlecht (weiblich, männlich)</li> <li>– Geografische Region (Nord Amerika, Europa, Australien/ Neuseeland)</li> <li>– ECOG-PS zum Zeitpunkt der Randomisierung (0, 1)</li> <li>– LDH (erhöht, normal)</li> <li>– Hirnmetastasen (ja, nein)</li> <li>– Zeit seit Diagnose der metastasierten Erkrankung (&lt;6 Monate, ≥6 Monate)</li> <li>– Vorherige adjuvante Therapie (ja, nein)</li> <li>– BRAF-Mutationsstatus (V600E, V600K)</li> </ul> <p>Es wurden für das PFS und das OS die Kaplan-Meier-Schätzer für die mediane Zeit bis zum Ereignis und die HR mit einem Cox-Modell berechnet.</p> <p>Geplant waren außerdem Subgruppendarstellungen für die Sicherheit, (Alter, Geschlecht und Ethnie).</p> <p>Tatsächlich wurde auf die Subgruppenanalyse nach Zeit seit Diagnose der metastasierten Erkrankung verzichtet, da diese Information auf dem Electronic Case Report Form nicht gesammelt wurde.</p> <p>Es wurden im Rahmen der Interimanalyse Ergebnisse zu der BORR gemäß IRF-Einschätzung inklusive Subgruppenanalysen (Grad der Metastasierung, Alter, Ethnie, Geschlecht, geografische Region, ECOG-PS, LDH, Hirnmetastasen, Zeit zwischen Krankheitsdiagnose und Metastasen, vorherige adjuvante Therapie, BRAF-Mutationsstatus) und Subgruppenanalysen für</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		die Sicherheit (Alter, Ethnie, BRAF-Mutationsstatus) durchgeführt.
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<u>Placebo+Vemurafenib:</u> a) 248 b) 247 c) 248  <u>Cobimetinib+Vemurafenib:</u> a) 247 b) 246 c) 247
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart (Abbildung 16).
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Screening erster Patient: 08. Januar 2013 Datenschnitt: 09. Mai 2014
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie läuft noch
<p><sup>a</sup> nach CONSORT 2010.</p> <p>AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse, AJCC: American Joint Committee on Cancer, ALT: Alanin-Aminotransferase, ANC: Absolute neutrophil count, AP: Alkalische Phosphatase, AST: Aspartat-Aminotransferase, BORR: Beste Gesamtansprechrate, BRAF: Rat fibrosarcoma Isoform B, CR: Vollständiges Tumoransprechen, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, DOR: Dauer des Ansprechens, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, EKG: Elektrokardiogramm, EQ-5D: EuroQol-5 Dimension, EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire-Core 30, HR: Hazard Ratio, IRF: Independent Review Facility, k.A.: Keine Angaben, LDH: Laktatdehydrogenase, LLN: Untere Grenze des Normalbereichs, LVEF: Links ventrikuläre Ejektionsfraktion, MEK: Mitogen-aktivierte Kinase Kinase, MMRM: Mixed Effect Model Repeated Measures, ORR: Objektive Ansprechrage, OS: Gesamtüberleben, PFS: Progressionsfreies Überleben, PR: Teilweises Tumoransprechen, PRO: Patient-reported Outcome, QTc: Korrigiertes QT Intervall, RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, SAP: Statistischer Analyseplan, SD: Stabile Erkrankung, ULN: Obere Grenze des Normalbereichs, ZNS: Zentrales Nervensystem</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

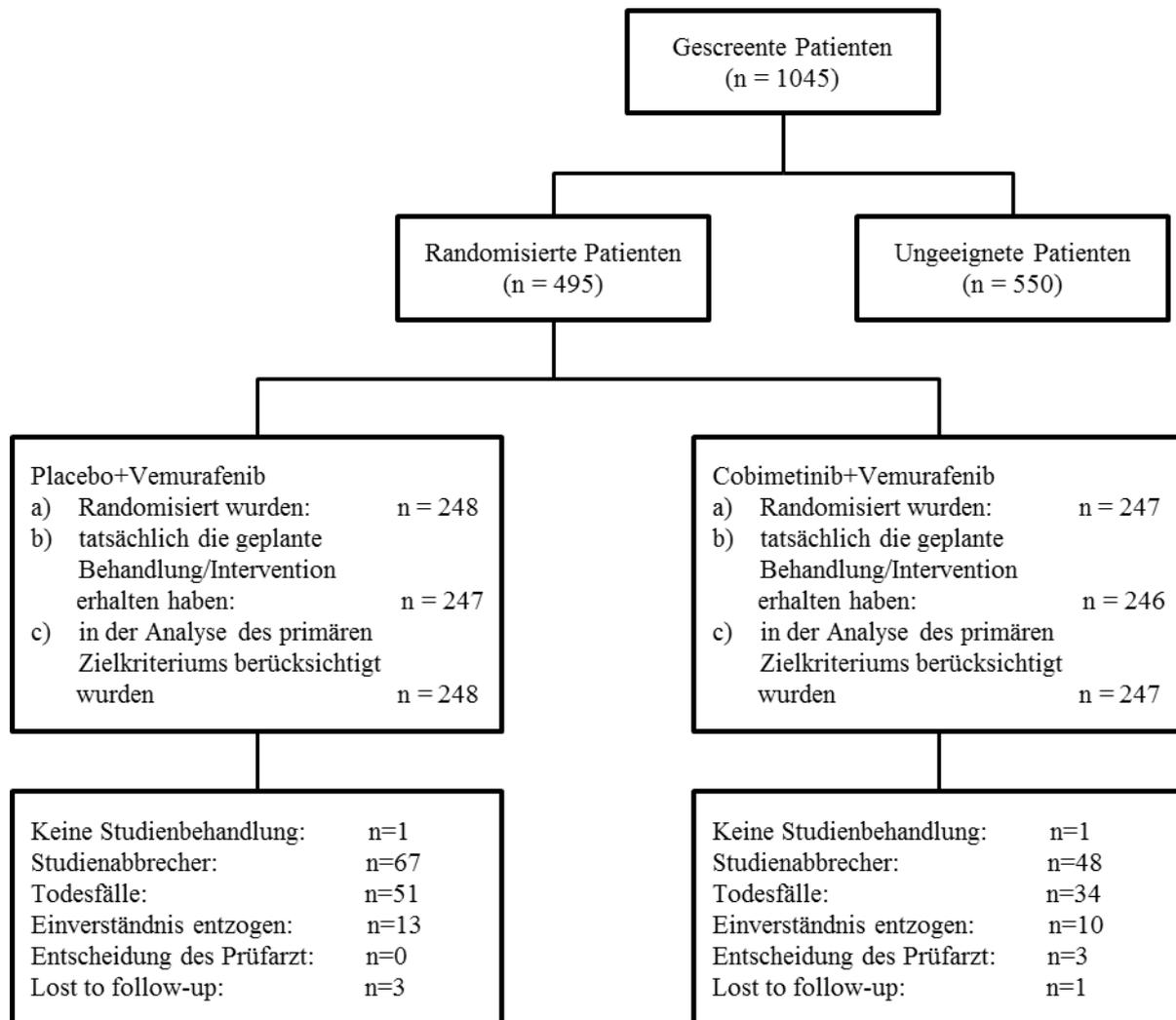


Abbildung 16: Flowchart für Studie GO28141 (coBRIM)

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-142 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie GO28141 (coBRIM)

**Studie: GO28141 (coBRIM)**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Primary Clinical Study Report – GO28141 – 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. Report No. 1060643. November 2014.	CSR
Statistical Analysis Plan	SAP
Clinical Trial Protocol	CTP

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie GO28141 (coBRIM) handelt es sich um eine randomisierte Studie.

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Prüfärzte, Patienten und das Sponsor-Personal waren gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Prüfärzte, Patienten und das Sponsor-Personal waren gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet.

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Studienebene sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Die Endpunkterheber waren verblindet.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunktes sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Die Endpunkterheber waren verblindet.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunktes sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

**Endpunkt: Tumoransprechen (Beste Gesamtansprechrates [BORR], Dauer des Ansprechens [DOR] und Zeit bis zum Tumoransprechen [TTR])****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Die Endpunkterheber waren verblindet.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde bei der BORR adäquat umgesetzt. Da die DOR sowie die TTR auf einer konditional verteilten Teilpopulation der Studie basiert, kann das ITT-Prinzip bei diesen Betrachtungen nicht umgesetzt werden. Da die Selektion vom Tumoransprechen abhängig und somit nicht steuerbar war und diese Endpunkte in Zusammenhang mit der BORR betrachtet werden, sind die Analysen dennoch valide. Die inadäquate Umsetzung des ITT-Prinzip bei DOR und TTR führt dies somit nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial für den gesamten Endpunkt Tumoransprechen.

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Zwar waren die im klinischen Studienbericht (CSR) wurden Ergebnisse zur BORR gemäß IRF-Einschätzung inklusive Subgruppenanalysen eingeschlossen. Diese Analysen wurden nicht im Protokoll oder Analyseplan präspezifiziert und werden entsprechend nicht herangezogen.

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunktes sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die PRO-Population wurden nur die Patienten eingeschlossen, die in mindestens einem PRO-Fragebogen (EORTC QLQ-C30 und/oder EQ-5D) eine Beurteilung zu Baseline und zumindest eine Beurteilung bei einer späteren Visite hatten. Die Rücklaufquoten, auf die ITT-Population bezogen, entsprechen bis einschließlich Zyklus 8 den Anforderungen von  $\geq 70\%$  über die Zyklen, einzige Ausnahme ist Zyklus 8 Tag 1 im Plc+Vem-Arm mit einer Rücklaufquote von 69,6%. Das ITT-Prinzip kann hier als adäquat umgesetzt angesehen werden.

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Zwar wurden die Responderanalysen für den EORTC QLQ-C30 nicht explizit im Protokoll oder Analyseplan präspezifiziert, da die verwendete MID jedoch validiert ist, wird hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen.

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Die Endpunkterheber waren verblindet.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
In die PRO-Population wurden nur die Patienten eingeschlossen, die in mindestens einem PRO-Fragebogen (EORTC QLQ-C30 und/oder EQ-5D) eine Beurteilung zu Baseline und zumindest eine Beurteilung bei einer späteren Visite hatten. Die Rücklaufquoten, auf die ITT-Population bezogen, entsprechen bis einschließlich Zyklus 8 den Anforderungen von  $\geq 70\%$  über die Zyklen, einzige Ausnahme ist Zyklus 8 Tag 1 im Plc+Vem-Arm mit einer Rücklaufquote von 69,6%. Das ITT-Prinzip kann hier als adäquat umgesetzt angesehen werden.

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Zwar wurden die Responderanalysen für den EORTC QLQ-C30 nicht explizit im Protokoll oder Analyseplan präspezifiziert, da die verwendete MID jedoch validiert ist, wird hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen.

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

---

---

**Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Die Endpunkterheber waren verblindet.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
In die PRO-Population wurden nur die Patienten eingeschlossen, die in mindestens einem PRO-Fragebogen (EORTC QLQ-C30 und/oder EQ-5D) eine Beurteilung zu Baseline und zumindest eine Beurteilung bei einer späteren Visite hatten. Die Rücklaufquoten, auf die ITT-Population bezogen, entsprechen bis einschließlich Zyklus 8 den Anforderungen von  $\geq 70\%$  über die Zyklen, einzige Ausnahme ist Zyklus 8 Tag 1 im Plc+Vem-Arm mit einer Rücklaufquote von 69,6%. Das ITT-Prinzip kann hier als adäquat umgesetzt angesehen werden.

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

---

---

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Die Endpunkterheber waren verblindet.

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Eine Auswertung der Safety-Endpunkte mittels des ITT-Prinzips ist nicht lege artis und würde auch der Intention der Safety-Analyse widersprechen. Die vollständige Auswertung erfolgte durch die Safety-Population als „as treated“. D. h. sowohl die Analysen der Zeit bis zum ersten Ereignis als auch die Analysen zu den rohen Inzidenzen werden basierend auf allen Patienten aus der Safety-Population durchgeführt. Für den Datenschnitt am 09. Mai 2014 wurden sieben Patienten aus dem Plc+Vem-Arm fälschlicherweise dem Cobi+Vem-Arm zugeordnet. Da der Anteil der Patienten jedoch gering ist und dies im Datenschnitt am 19. September 2014 entsprechend der korrekten Gruppeneinteilung durchgeführt wurde, wird hier nicht von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen.

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Zwar wurde nur ein Teil der unerwünschten Ereignisse von Interesse als solche präspezifiziert, jedoch wurden im Laufe der Studie weitere unerwünschte Ereignisse aufgrund ihrer Häufigkeit oder ihres Zusammenhangs mit einer Wirkstoffklasse betrachtet. Da dies eine übliche Vorgehensweise ist, ist nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung auszugehen.

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunktes sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

---

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zu Verzerrung anderer Endpunkte führt.

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

### **B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

*Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).*

**Endpunkt:** \_\_\_\_\_

#### **1. Verblindung der Endpunkterheber**

*Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.*

*In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.*

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### **2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

*Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---