

IQWiG-Berichte – Nr. 737

Encorafenib (Melanom) –

Addendum zum Auftrag A18-61

Addendum

Auftrag: A19-17
Version: 1.0
Stand: 01.03.2019

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Encorafenib (Melanom) – Addendum zum Auftrag A18-61

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

12.02.2019

Interne Auftragsnummer:

A19-17

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Cornelia Rüdig
- Charlotte Guddat
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Encorafenib, Binimetinib, Melanom, Nutzenbewertung, NCT01909453, NCT01689519

Keywords: Encorafenib, Binimetinib, Melanoma, Benefit Assessment, NCT01909453, NCT01689519

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Zusammenfassung.....	4
3 Literatur	6
Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen	7

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Unerwünschte Ereignisse nach Beginn einer Folgetherapie (Studie COLUMBUS)	2
Tabelle 2: Encorafenib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	5
Tabelle 3: Ergebnisse (Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib + Cobimetinib.....	7
Tabelle 4: Angaben zum Studienverlauf – RCT, indirekter Vergleich: Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib + Cobimetinib.....	9
Tabelle 5: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT mit Encorafenib + Binimetinib (COLUMBUS, Datenschnitt 07.11.17).....	10
Tabelle 6: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT mit Encorafenib + Binimetinib (COLUMBUS, Datenschnitt 07.11.17).....	13
Tabelle 7: Häufige UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 (in der SOC oder im PT ≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT mit Encorafenib + Binimetinib (COLUMBUS, Datenschnitt 07.11.17)	14
Tabelle 8: Häufige Abbrüche wegen UEs (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT mit Encorafenib + Binimetinib (COLUMBUS, Datenschnitt 07.11.17).....	16
Tabelle 9: Häufige UEs (≥ 10 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT mit Cobimetinib + Vemurafenib (coBRIM, Datenschnitt 09.05.2014).....	17
Tabelle 10: Häufige SUEs (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT mit Cobimetinib + Vemurafenib (coBRIM, Datenschnitt 09.05.2014).....	19
Tabelle 11: Häufige Therapieabbrüche wegen UE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT mit Cobimetinib + Vemurafenib (coBRIM, Datenschnitt 09.05.2014)...	20
Tabelle 12: Häufige UEs mit CTCAE-Grad 3–4 oder 5 (≥ 2 % in mindestens einem Studienarm) – RCT mit Cobimetinib + Vemurafenib (coBRIM, Datenschnitt 09.05.2014)...	21

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 12.02.2019 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A18-61 (Encorafenib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat in seinem Dossier zu Encorafenib [2] für die Bewertung des Zusatznutzens von Encorafenib + Binimetinib einen adjustierten indirekten Vergleich gegenüber Vemurafenib + Cobimetinib über den Brückenkompator Vemurafenib. Auf jeder Seite des indirekten Vergleichs lag 1 Studie vor (Studie COLUMBUS zu Encorafenib + Binimetinib und Studie coBRIM zu Vemurafenib + Cobimetinib). Zwischen den Studien bestehen jedoch Unterschiede, die die Interpretierbarkeit der Endpunkte zu den Nebenwirkungen beeinflussen. Diese in der Nutzenbewertung beschriebenen Unterschiede hat der pU in seiner schriftlichen Stellungnahme zur Dossierbewertung [3] diskutiert und ergänzende Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens übermittelt, die über die Angaben im Dossier hinausgehen.

Der Auftrag des G-BA umfasst die Auswertung der Studienergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (UEs) für nicht vorbehandelte Patienten durch Heranziehen des adjustierten indirekten Vergleichs der Studien COLUMBUS und coBRIM unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier und der Stellungnahme des pU.

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

2 Bewertung

Auswirkung unterschiedlicher Studiendurchführung auf Endpunkte zu Nebenwirkungen

Zwischen den Brückendarmen der beiden Studien COLUMBUS und coBRIM zeigen sich Unterschiede bei den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen. In der Studie COLUMBUS wurden im Vemurafenib-Arm bei allen Endpunkten zu den Nebenwirkungen höhere Raten beobachtet als im Brückendarmer der Studie coBRIM. Diese Unterschiede können durch unterschiedliche Herangehensweise in der Nachbeobachtung der UEs oder andere Abweichungen im Studiendesign begründet sein. Diese Abweichungen, die bereits in der Nutzenbewertung zu Encorafenib [1] beschrieben wurden, werden im Folgenden unter Berücksichtigung der Angaben des pU in seiner schriftlichen Stellungnahme diskutiert.

Nachbeobachtung der UEs

In der Studie COLUMBUS wurden UEs bis 30 Tage nach Abbruch der Studienmedikation nachbeobachtet, unabhängig davon, ob in der Zeit eine Folgetherapie begonnen wurde. In der Studie coBRIM erfolgte die Nachbeobachtung von UEs bis 28 Tage nach Abbruch der Studienmedikation oder bis zu Beginn einer Folgetherapie, je nachdem, was zuerst eintrat. Angaben zu UEs, die in der Studie COLUMBUS nach dem Ende der Studienbehandlung unter einer Folgetherapie aufgetreten sind, anhand derer sich der Einfluss dieser Nachfolgetherapien auf die Ergebnisse zu den UEs abschätzen ließe, lagen im Dossier des pU nicht vor.

In seiner schriftlichen Stellungnahme stellt der pU für die Studie COLUMBUS Daten zu Ereignissen dar, die nach Beginn einer Folgetherapie erstmals aufgetreten sind. Den Angaben des pU nach traten nur bei wenigen Patientinnen und Patienten erstmals nach Beginn der Folgetherapie UEs auf (siehe Tabelle 1). Er argumentiert, dass es sich um Einzelfälle handele, die keinen maßgeblichen Einfluss auf die Ereigniszeitanalysen des indirekten Vergleichs hätten. Diese Einschätzung des pU wird auf Basis der nachgelieferten Daten geteilt.

Tabelle 1: Unerwünschte Ereignisse nach Beginn einer Folgetherapie (Studie COLUMBUS)

Endpunkt	Encorafenib + Binimetinib		Vemurafenib	
	N	Patientinnen und Patienten mit erstem Ereignis n (% ^a)	N	Patientinnen und Patienten mit erstem Ereignis n (% ^a)
UEs	192	1 (0,5)	186	0 (0)
SUEs	192	1 (1,4)	186	3 (4,0)
schwere UEs (CTCAE-Grad \geq 3)	192	5 (4,1)	186	10 (8,2)

a: Prozentangaben bezogen auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit \geq 1 Ereignis in der Studie
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Weiterbehandlung mit Vemurafenib nach Progression

Abweichend von den Vorgaben der Fachinformation zu Vemurafenib [4] wurden in der Studie COLUMBUS Patientinnen und Patienten auch nach Progression weiter mit Vemurafenib behandelt, während in der Studie coBRIM die Behandlung gemäß Fachinformation bis zur Progression erfolgte. In der Studie COLUMBUS wurden 17,8 % der Patientinnen und Patienten nach einer Progression, festgestellt durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee, weiter mit Vemurafenib behandelt.

Der pU argumentiert in seiner Stellungnahme, dass im Gegensatz zur Studie COLUMBUS in der Studie coBRIM die Progression der Erkrankung, die das Ende der Behandlung mit Vemurafenib bedeutet, von der Prüferärztin bzw. dem Prüferarzt festgestellt wurde. Daher müssten auch für die Studie COLUMBUS nur die Patientinnen und Patienten betrachtet werden, die nach Progression, festgestellt durch Prüferärztin bzw. Prüferarzt, weiter mit Vemurafenib behandelt wurden. Dies waren den Angaben des pU zufolge lediglich 7,9 % der Patientinnen und Patienten im Vemurafenib-Arm.

Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt. Da die Studie coBRIM im Gegensatz zur Studie COLUMBUS verblindet durchgeführt wurde, ist von einem geringeren Risiko der Beeinflussung der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes durch die Art der Therapie auszugehen. In der offenen Studie COLUMBUS wurde aus eben diesem Grund der Beeinflussung ein verblindetes Komitee zur Feststellung einer Krankheitsprogression eingesetzt. Es sind also eher die Bewertungen des verblindeten Komitees der Studie COLUMBUS mit den Bewertungen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes der Studie coBRIM vergleichbar. Die in der Dossierbewertung beschriebene Unsicherheit bleibt somit bestehen.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Endpunkte zu Nebenwirkungen

Einfluss des offenen Studiendesigns auf Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UEs

Die Studie COLUMBUS wurde im Gegensatz zur Studie coBRIM offen durchgeführt. Dieser Unterschied im Studiendesign könnte vor allem die Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UEs maßgeblich beeinflussen.

In seiner Stellungnahme gibt der pU an, dass bei 70,5 % der Patientinnen und Patienten ein schweres UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3) zum Therapieabbruch führte, bei 41,0 % der Patientinnen und Patienten führte ein schwerwiegendes UE (SUE) zum Therapieabbruch. Aufgrund der Schwere der Ereignisse sei davon auszugehen, dass auch bei einer verblindeten Studiendurchführung die Therapie abgebrochen worden wäre. Die Ergebnissicherheit sei durch das offene Studiendesign nicht maßgeblich verzerrt.

Jedoch ist weder den Fachinformationen [4-6] noch dem Studienprotokoll nach bei jedem UE des CTCAE-Grades 3 bzw. beim ersten Auftreten eines solchen UE zwingend ein Therapieabbruch vorgesehen. Damit bleibt unklar, inwieweit das Wissen um die zugeteilte Studienmedikation den Abbruch bzw. den Zeitpunkt des Abbruchs der Therapie und damit den beobachteten Effekt bei diesem Endpunkt beeinflusst hat. Damit wird das Verzerrungspotenzial

für die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UE in der Studie COLUMBUS weiterhin als hoch bewertet. Eine Effektschätzung für den indirekten Vergleich wird in dieser Situation als nicht ausreichend ergebnissicher angesehen.

Verzerrungspotenzial der Endpunkte SUEs und schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Übergeordnet zu den oben beschriebenen Unterschieden in der Studiendurchführung und deren potenzielle Auswirkung auf die Ergebnisse der Endpunkte zu Nebenwirkungen, liegt aufgrund potenziell informativer Zensierung in der Studie COLUMBUS ein hohes endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial für die Endpunkte SUEs und schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) vor. In dieser Situation ist eine Effektschätzung für den indirekten Vergleich nicht ausreichend ergebnissicher.

Auswahl spezifischer UEs

Zu spezifischen UEs liegen im Dossier des pU nur unvollständige Informationen vor. Zwar legt der pU für seine Studie COLUMBUS Anteile von Patientinnen und Patienten mit Ereignis pro Behandlungsarm und zeitadjustierte Auswertungen (Hazard Ratio, HR) für alle UEs, SUEs, schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs jeweils nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) vor. Für die Studie coBRIM sind aber aus dem Dossier und der Nutzenbewertung zu Cobimetinib [7-9] nur für eine Auswahl an UEs zeitadjustierte Auswertungen verfügbar. Aufgrund der deutlich unterschiedlichen Behandlungszeiten im Behandlungsarm Encorafenib + Binimetinib der Studie COLUMBUS und im Behandlungsarm Vemurafenib + Cobimetinib der Studie coBRIM (siehe Tabelle 4 in Anhang A) ist eine Auswahl und eine Auswertung spezifischer UEs auf Basis der Anteile von Patientinnen und Patienten mit Ereignis nicht sachgerecht. Die häufigen UEs der Studien COLUMBUS und coBRIM sind ergänzend in Anhang A dargestellt.

2.1 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Encorafenib aus der Dossierbewertung A18-61 nicht.

In Anbetracht der sehr unsicheren Datenlage des vom pU vorgelegten indirekten Vergleichs mit nur je 1 Studie auf beiden Seiten des indirekten Vergleichs und des hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse bezüglich der Endpunkte zu den Nebenwirkungen eignen sich diese Ergebnisse weiterhin nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens aus einem indirekten Vergleich.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zu den Endpunkten zu Nebenwirkungen sind in Anhang A in Tabelle 3 dargestellt.

Die nachfolgende Tabelle 2 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Encorafenib unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A18-61 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 2: Encorafenib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
nicht vorbehandelte Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation ^b	Vemurafenib + Cobimetinib oder Dabrafenib + Trametinib	Zusatznutzen nicht belegt
vorbehandelte Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes in Abhängigkeit von der jeweiligen Vortherapie und unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus ^c	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Die der Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studien schlossen Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 ein. Es ist unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS ≥ 2 übertragbar sind.</p> <p>c: ausgenommen Dacarbazin und Lomustin</p> <p>BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Encorafenib (Melanom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-61 [online]. 21.12.2018 [Zugriff: 04.01.2019]. (IQWiG-Berichte; Band 707). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-61_Encorafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. Pierre Fabre Pharma. Encorafenib (Braftovi): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 27.09.2018 [Zugriff: 09.01.2019]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/393/#dossier>.
3. Pierre Fabre Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 707: Encorafenib (Melanom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-61. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/393/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Roche. Zelboraf: Fachinformation [online]. 08.2018 [Zugriff: 27.09.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
5. Pierre Fabre Pharma. Braftovi: Fachinformation [online]. 09.2018 [Zugriff: 27.09.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
6. Pierre Fabre Pharma. Mektovi: Fachinformation [online]. 09.2018 [Zugriff: 27.09.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
7. Roche Pharma. Cobimetinib (Cotellic): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 26.11.2015 [Zugriff: 26.05.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/205/#tab/dossier>.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cobimetinib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-52 [online]. 11.03.2016 [Zugriff: 08.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 375). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-52_Cobimetinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cobimetinib: Addendum zum Auftrag A15-52; Auftrag A16-20 [online]. 12.05.2016 [Zugriff: 06.07.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 393). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-20_Cobimetinib_Addendum-zum-Auftrag-A15-52.pdf.
10. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Tabelle 3: Ergebnisse (Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib + Cobimetinib

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Encorafenib + Binimetinib bzw. Vemurafenib + Cobimetinib		Vemurafenib bzw. Vemurafenib + Placebo		Gruppen- unterschied HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib					
COLUMBUS (Datenschnitt 07.11.17)	192	0,07 [0,07; 0,20] 189 (98,4)	186	0,20 [0,13; 0,23] 186 (100)	–
Vemurafenib + Cobimetinib vs. Vemurafenib					
coBRIM (Datenschnitt 19.09.14)	247	k. A. 244 (98,8)	246	k. A. 240 (97,6)	–
SUEs					
Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib					
COLUMBUS (Datenschnitt 07.11.17)	192	37,09 [18,40; n. b.] 74 (38,5)	186	14,13 [9,33; 32,53] 75 (40,3)	0,65 [0,47; 0,91] 0,011
Vemurafenib + Cobimetinib vs. Vemurafenib					
coBRIM (Datenschnitt 19.09.14)	247	k. A. 85 (34,4)	246	k. A. 64 (26,0)	1,27 [0,91; 1,75] 0,154
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^c:					
Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib + Cobimetinib					0,51 [0,32; 0,82] k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Ergebnisse (Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren: Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib + Cobimetinib (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Encorafenib + Binimetinib bzw. Vemurafenib + Cobimetinib		Vemurafenib bzw. Vemurafenib + Placebo		Gruppen- unterschied HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Abbruch wegen UEs					
Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib					
COLUMBUS (Datenschnitt 07.11.17)	192	n. e. 29 (15,1)	186	n. e. 32 (17,2)	0,62 [0,37; 1,03] 0,063
Vemurafenib + Cobimetinib vs. Vemurafenib					
coBRIM (Datenschnitt 19.09.14)	247	k. A. 37 (15,0)	246	k. A. 20 (8,1)	1,71 [0,99; 2,94] 0,052
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^c:					
Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib + Cobimetinib					0,36 [0,17; 0,76] k. A.
schwere UEs (CTCAE ≥ 3)					
Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib					
COLUMBUS (Datenschnitt 07.11.17)	192	8,38 [6,08; 11,79] 123 (64,1)	186	3,75 [2,37; 6,47] 122 (65,6)	0,63 [0,48; 0,81] < 0,001
Vemurafenib + Cobimetinib vs. Vemurafenib					
coBRIM (Datenschnitt 19.09.14)	247	k. A. 176 (71,3)	246	k. A. 146 (59,3)	1,30 [1,04; 1,61] 0,019
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^c:					
Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib + Cobimetinib					0,48 [0,34; 0,68] k. A.
a: Cox-Proportional-Hazards-Modell					
b: Log-Rank-Test					
c: indirekter Vergleich nach Bucher [10]					
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Tabelle 4: Angaben zum Studienverlauf – RCT, indirekter Vergleich: Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib + Cobimetinib

Studie Dauer Studienphase	Encorafenib + Binimetinib bzw. Vemurafenib + Cobimetinib	Vemurafenib bzw. Vemurafenib + Placebo
COLUMBUS	N = 192	N = 191
Behandlungsdauer [Monate]		
Datenschnitt 19.05.16		
Median [Min; Max]	11,8 [0,1; 26,7] ^a	6,2 [0,2; 28,0] ^{a, b}
Mittelwert (SD)	12,5 (7,1) ^a	8,3 (6,8) ^{a, b}
Datenschnitt 07.11.17		
Median [Min; Max]	11,8 [0,1; 44,3] ^a	6,0 [0,2; 42,3] ^{a, b}
Mittelwert (SD)	17,5 (13,4) ^a	10,0 (10,7) ^{a, b}
coBRIM	N = 247	N = 248
Behandlungsdauer [Monate]		
Datenschnitt 09.05.2014		
Cobimetinib oder Placebo Median [Min; Max]	5,9 [0,1; 14,1] ^{a, c}	5,1 [0,2; 16,0] ^{a, c}
Vemurafenib Median [Min; Max]	6,0 [0,3; 14,1] ^{a, c}	5,1 [0,2; 12,7] ^{a, c}
Datenschnitt 19.09.2014		
Cobimetinib oder Placebo Median [Min; Max]	9,2 [0,3; 18,5] ^{a, c}	5,7 [0,2; 17,0] ^{a, c}
Vemurafenib Median [Min; Max]	8,8 [0,1; 18,5] ^{a, c}	5,7 [0,2; 17,0] ^{a, c}
Datenschnitt 16.01.2015	k. A	k. A
a: eigene Berechnung, Umrechnung in Monatsangaben		
b: Die Angaben für den Vemurafenib-Arm in der Studie COLUMBUS beruhen auf der Sicherheitspopulation (186 Patientinnen und Patienten) und nicht auf der ITT-Population.		
c: Die Angaben aus der Studie coBRIM liegen nur für die Sicherheitspopulation (247 Patientinnen und Patienten im Vemurafenib + Cobimetinib-Arm und 246 Patientinnen und Patienten im Vemurafenib-Arm) und nicht für die ITT-Population vor.		
k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus		

Tabelle 5: Häufige UEs (in der SOC oder im PT $\geq 10\%$ in mindestens 1 Studienarm) – RCT mit Encorafenib + Binimetinib (COLUMBUS, Datenschnitt 07.11.17)

Studie SOC ^a , PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Encorafenib + Binimetinib N = 192	Vemurafenib N = 186
COLUMBUS		
Gesamtrate UEs		
SOC		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	42 (21,9)	33 (17,7)
Herzerkrankungen	29 (15,1)	31 (16,7)
Augenerkrankungen	113 (58,9)	69 (37,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	141 (73,4)	129 (69,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	125 (65,1)	130 (69,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	103 (53,6)	95 (51,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	34 (17,7)	31 (16,7)
Untersuchungen	110 (57,3)	81 (43,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	52 (27,1)	51 (27,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	107 (55,7)	128 (68,8)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	52 (27,1)	85 (45,7)
Erkrankungen des Nervensystems	105 (54,7)	80 (43,0)
Psychiatrische Erkrankungen	47 (24,5)	32 (17,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	30 (15,6)	26 (14,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	23 (12,0)	15 (8,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	66 (34,4)	52 (28,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	130 (67,7)	172 (92,5)
Gefäßerkrankungen	42 (21,9)	37 (19,9)
PT		
Abdominalschmerz	33 (17,2)	14 (7,5)
Schmerzen Oberbauch	24 (12,5)	19 (10,2)
Alaninaminotransferase erhöht	21 (10,9)	14 (7,5)
Alopezie	27 (14,1)	68 (36,6)
Anaemie	31 (16,1)	17 (9,1)
Arthralgie	54 (28,1)	85 (45,7)
Asthenie	40 (20,8)	35 (18,8)
Rueckenschmerzen	26 (13,5)	13 (7,0)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	49 (25,5)	4 (2,2)

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT mit Encorafenib + Binimetinib (COLUMBUS, Datenschnitt 07.11.17) (Fortsetzung)

Studie SOC ^a , PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Encorafenib + Binimetinib N = 192	Vemurafenib N = 186
COLUMBUS		
Obstipation	47 (24,5)	12 (6,5)
Husten	24 (12,5)	15 (8,1)
Appetit vermindert	18 (9,4)	36 (19,4)
Diarrhoe	72 (37,5)	64 (34,4)
Schwindelgefuehl	30 (15,6)	8 (4,3)
trockene Haut	31 (16,1)	42 (22,6)
Erythem	15 (7,8)	31 (16,7)
Ermuedung	56 (29,2)	57 (30,6)
Gamma-Glutamyltransferase erhoeht	29 (15,1)	21 (11,3)
Kopfschmerz	48 (25,0)	36 (19,4)
Hyperkeratose	29 (15,1)	54 (29,0)
Hypertonie	28 (14,6)	23 (12,4)
Keratoakanthom	5 (2,6)	21 (11,3)
Keratosi pilari	9 (4,7)	43 (23,1)
Muskelspasmen	25 (13,0)	4 (2,2)
Myalgie	31 (16,1)	34 (18,3)
Nasopharyngiti	24 (12,5)	20 (10,8)
Uebelkeit	84 (43,8)	65 (34,9)
Oedem peripher	22 (11,5)	20 (10,8)
Schmerz in einer Extremitaet	22 (11,5)	27 (14,5)
palmar-plantares Erythrodsaesthesiesyndrom	14 (7,3)	26 (14,0)
palmoplantares Keratoderma	18 (9,4)	31 (16,7)
Lichtempfindlichkeitsreaktion	7 (3,6)	46 (24,7)
Pruritus	24 (12,5)	20 (10,8)
Pruritus generalisiert	6 (3,1)	20 (10,8)
Fieber	38 (19,8)	52 (28,0)
Ausschlag	29 (15,1)	55 (29,6)
Ausschlag makulo-papuloes	4 (2,1)	27 (14,5)
Papillom der Haut	15 (7,8)	31 (16,7)
Sonnenbrand	1 (0,5)	19 (10,2)
Sehen verschwommen	31 (16,1)	4 (2,2)
Erbrechen	61 (31,8)	30 (16,1)
Gewicht erniedrigt	6 (3,1)	20 (10,8)

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT mit Encorafenib + Binimetinib (COLUMBUS, Datenschnitt 07.11.17) (Fortsetzung)

a: MedDRA-Version 19.0; SOC- und PT-Schreibweise und Sortierung ohne Anpassung vom pU übernommen
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;
PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse;
UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 6: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT mit Encorafenib + Binimetinib (COLUMBUS, Datenschnitt 07.11.17)

Studie SOC ^a , PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Encorafenib + Binimetinib N = 192	Vemurafenib N = 186
COLUMBUS		
Gesamtrate SUEs		
SOC		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	4 (2,1)	3 (1,6)
Herzerkrankungen	4 (2,1)	5 (2,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	18 (9,4)	11 (5,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	16 (8,3)	11 (5,9)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	17 (8,9)	9 (4,8)
Untersuchungen	1 (0,5)	5 (2,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (1,0)	5 (2,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	5 (2,6)	9 (4,8)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	9 (4,7)	12 (6,5)
Erkrankungen des Nervensystems	18 (9,4)	13 (7,0)
Psychiatrische Erkrankungen	4 (2,1)	1 (0,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	7 (3,6)	6 (3,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	8 (4,2)	9 (4,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (1,0)	9 (4,8)
PT		
Abdominalschmerz	4 (2,1)	1 (0,5)
akute Nierenschädigung	4 (2,1)	1 (0,5)
Anaemie	4 (2,1)	2 (1,1)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	3 (1,6)	6 (3,2)
Fieber	6 (3,1)	2 (1,1)
a: MedDRA-Version 19.0; SOC- und PT-Schreibweise und Sortierung ohne Anpassung vom pU übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 7: Häufige UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 (in der SOC oder im PT ≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT mit Encorafenib + Binimetinib (COLUMBUS, Datenschnitt 07.11.17)

Studie SOC ^a , PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Encorafenib + Binimetinib N = 192	Vemurafenib N = 186
COLUMBUS		
Gesamtrate UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3		
SOC		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	12 (6,2)	10 (5,4)
Herzkrankungen	2 (1,0)	6 (3,2)
Augenerkrankungen	9 (4,7)	1 (0,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	22 (11,5)	21 (11,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	26 (13,5)	24 (12,9)
Leber- und Gallenerkrankungen	4 (2,1)	2 (1,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	20 (10,4)	9 (4,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (1,0)	4 (2,2)
Untersuchungen	48 (25,0)	15 (8,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	12 (6,2)	11 (5,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	7 (3,6)	22 (11,8)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	11 (5,7)	22 (11,8)
Erkrankungen des Nervensystems	26 (13,5)	16 (8,6)
Psychiatrische Erkrankungen	4 (2,1)	1 (0,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	6 (3,1)	6 (3,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	8 (4,2)	8 (4,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	8 (4,2)	38 (20,4)
Gefaesserkkrankungen	13 (6,8)	6 (3,2)
PT		
Abdominalschmerz	5 (2,6)	2 (1,1)
Alaninaminotransferase erhoehrt	10 (5,2)	3 (1,6)
Anaemie	9 (4,7)	5 (2,7)
Arthralgie	2 (1,0)	11 (5,9)
Aspartataminotransferase erhoehrt	4 (2,1)	3 (1,6)
Asthenie	3 (1,6)	8 (4,3)
Rueckenschmerzen	2 (1,0)	4 (2,2)
Kreatinphosphokinase im Blut erhoehrt	14 (7,3)	0 (0,0)
Diarrhoe	5 (2,6)	4 (2,2)

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Häufige UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 (in der SOC oder im PT ≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT mit Encorafenib + Binimetinib (COLUMBUS, Datenschnitt 07.11.17)
(Fortsetzung)

Studie SOC ^a , PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Encorafenib + Binimetinib N = 192	Vemurafenib N = 186
COLUMBUS		
Schwindelgefuehl	4 (2,1)	0 (0,0)
Ermuedung	4 (2,1)	4 (2,2)
Gamma-Glutamyltransferase erhoehrt	18 (9,4)	6 (3,2)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	4 (2,1)	8 (4,3)
Hyperglykaemie	5 (2,6)	1 (0,5)
Hypertonie	12 (6,2)	6 (3,2)
Keratoakanthom	1 (0,5)	6 (3,2)
Metastasen im Zentralnervensystem	4 (2,1)	4 (2,2)
Uebelkeit	4 (2,1)	3 (1,6)
Pleuraerguss	4 (2,1)	1 (0,5)
Fieber	7 (3,6)	0 (0,0)
Ausschlag	3 (1,6)	6 (3,2)
Ausschlag generalisiert	0 (0,0)	8 (4,3)
Ausschlag makulo-papuloes	0 (0,0)	8 (4,3)
Plattenepithelkarzinom	0 (0,0)	8 (4,3)
<p>a: MedDRA-Version 19.0; SOC- und PT-Schreibweise und Sortierung ohne Anpassung vom pU übernommen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Tabelle 8: Häufige Abbrüche wegen UEs (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT mit Encorafenib + Binimetinib (COLUMBUS, Datenschnitt 07.11.17)

Studie SOC ^a , PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Encorafenib + Binimetinib N = 192	Vemurafenib N = 186
COLUMBUS		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs		
SOC		
Augenerkrankungen	1 (0,5)	4 (2,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (1,6)	9 (4,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (2,1)	2 (1,1)
Leber- und Gallenerkrankungen	0 (0,0)	2 (1,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (1,0)	1 (0,5)
Untersuchungen	8 (4,2)	5 (2,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2 (1,0)	3 (1,6)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4 (2,1)	3 (1,6)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (1,6)	1 (0,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (0,5)	2 (1,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (0,5)	2 (1,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (1,0)	9 (4,8)
PT		
Alaninaminotransferase erhöht	5 (2,6)	2 (1,1)
Arthralgie	1 (0,5)	2 (1,1)
Aspartataminotransferase erhöht	5 (2,6)	2 (1,1)
Kreatinin im Blut erhöht	2 (1,0)	0 (0,0)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	2 (1,0)	3 (1,6)
Kopfschmerz	2 (1,0)	0 (0,0)
Lebertoxizität	0 (0,0)	2 (1,1)
Metastasen im Zentralnervensystem	2 (1,0)	1 (0,5)
Myalgie	0 (0,0)	2 (1,1)
Uebelkeit	1 (0,5)	2 (1,1)
Lichtempfindlichkeitsreaktion	0 (0,0)	2 (1,1)
Ausschlag	1 (0,5)	2 (1,1)
a: MedDRA-Version 19.0; SOC- und PT-Schreibweise und Sortierung ohne Anpassung vom pU übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 9: Häufige UEs ($\geq 10\%$ in mindestens 1 Studienarm) – RCT mit Cobimetinib + Vemurafenib (coBRIM, Datenschnitt 09.05.2014)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Cobimetinib + Vemurafenib N = 254	Vemurafenib + Placebo N = 239
coBRIM^b		
Gesamtrate UE	250 (98,4)	233 (97,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	211 (83,1)	204 (85,4)
Ausschlag	99 (39,0)	85 (35,6)
Lichtempfindlichkeitsreaktion	72 (28,3)	38 (15,9)
Alopezie	35 (13,8)	70 (29,3)
Hyperkeratose	26 (10,2)	68 (28,5)
Pruritus	47 (18,5)	41 (17,2)
Ausschlag makulo-papulös	37 (14,6)	37 (15,5)
trockene Haut	31 (12,2)	37 (15,5)
Dermatitis akneiform	33 (13,0)	22 (9,2)
Erythem	21 (8,3)	30 (12,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	198 (78,0)	140 (58,6)
Diarrhö	144 (56,7)	67 (28,0)
Übelkeit	99 (39,0)	57 (23,8)
Erbrechen	54 (21,3)	29 (12,1)
Obstipation	23 (9,1)	25 (10,5)
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	170 (66,9)	151 (63,2)
Ermüdung	82 (32,3)	74 (31,0)
Fieber	66 (26,0)	53 (22,2)
Asthenie	44 (17,3)	33 (13,8)
Ödem peripher	27 (10,6)	25 (10,5)
Untersuchungen	173 (68,1)	108 (45,2)
Alaninaminotransferase erhöht	60 (23,6)	43 (18,0)
Aspartataminotransferase erhöht	56 (22,0)	30 (12,6)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	44 (17,3)	41 (17,2)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	76 (29,9)	7 (2,9)
alkalische Phosphatase im Blut erhöht	35 (13,8)	19 (7,9)
Kreatinin im Blut erhöht	29 (11,4)	18 (7,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	126 (49,6)	138 (57,7)
Arthralgie	83 (32,7)	96 (40,2)
Schmerz in einer Extremität	19 (7,5)	32 (13,4)
Myalgie	26 (10,2)	23 (9,6)

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Häufige UEs ($\geq 10\%$ in mindestens 1 Studienarm) – RCT mit Cobimetinib + Vemurafenib (coBRIM, Datenschnitt 09.05.2014) (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Cobimetinib + Vemurafenib N = 254	Vemurafenib + Placebo N = 239
coBRIM^b		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	105 (41,3)	81 (33,9)
Augenerkrankungen	114 (44,9)	67 (28,0)
Chororetinopathie	30 (11,8)	1 (0,4)
Erkrankungen des Nervensystems	94 (37,0)	83 (34,7)
Kopfschmerz	36 (14,2)	36 (15,1)
Geschmacksstörung	33 (13,0)	25 (10,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	85 (33,5)	69 (28,9)
Appetit vermindert	48 (18,9)	46 (19,2)
gutartige, bösartige und unspezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	51 (20,1)	101 (42,3)
Papillom der Haut	11 (4,3)	25 (10,5)
Plattenepithelkarzinom der Haut	7 (2,8)	27 (11,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	50 (19,7)	65 (27,2)
Husten	18 (7,1)	26 (10,9)
Gefäßerkrankungen	57 (22,4)	38 (15,9)
Hypertonie	36 (14,2)	19 (7,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	43 (16,9)	48 (20,1)
Sonnenbrand	33 (13,0)	38 (15,9)
psychiatrische Erkrankungen	36 (14,2)	38 (15,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	37 (14,6)	30 (12,6)
Anämie	26 (10,2)	17 (7,1)
Herzerkrankungen	32 (12,6)	23 (9,6)
a: MedDRA-Version 16.1		
b: Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 09.05.2014		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 10: Häufige SUEs ($\geq 1\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT mit Cobimetinib + Vemurafenib (coBRIM, Datenschnitt 09.05.2014)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Cobimetinib + Vemurafenib N = 254	Vemurafenib + Placebo N = 239
coBRIM^b		
Gesamtrate SUE	75 (29,5)	60 (25,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	12 (4,7)	9 (3,8)
Ausschlag	4 (1,6)	1 (0,4)
Ausschlag makulo-papulös	3 (1,2)	2 (0,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	11 (4,3)	9 (3,8)
Diarrhö	3 (1,2)	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12 (4,7)	5 (2,1)
Erkrankungen des Nervensystems	10 (3,9)	6 (2,5)
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (3,5)	4 (1,7)
Fieber	6 (2,4)	3 (1,3)
Untersuchungen	9 (3,5)	4 (1,7)
Alaninaminotransferase erhöht	3 (1,2)	1 (0,4)
Aspartataminotransferase erhöht	3 (1,2)	1 (0,4)
gutartige, bösartige und unspezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,4)	11 (4,6)
Keratoakanthom	0	3 (1,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	5 (2,0)	6 (2,5)
Herzkrankungen	6 (2,4)	3 (1,3)
Vorhofflimmern	3 (1,2)	0
Augenerkrankungen	6 (2,4)	2 (0,8)
Chororetinopathie	3 (1,2)	0
Netzhautablösung	3 (1,2)	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	7 (2,8)	1 (0,4)
Dehydratation	5 (2,0)	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (1,2)	5 (2,1)
Pleuraerguss	0	3 (1,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4 (1,6)	3 (1,3)
Erkrankungen des Immunsystems	3 (1,2)	0
Überempfindlichkeit	3 (1,2)	0
a: MedDRA-Version 16.1		
b: Ergebnisse des 1. Datenschnitts vom 09.05.2014		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 11: Häufige Therapieabbrüche wegen UE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT mit Cobimetinib + Vemurafenib (coBRIM, Datenschnitt 09.05.2014)

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

Tabelle 12: Häufige UEs mit CTCAE-Grad 3–4 oder 5 ($\geq 2\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT mit Cobimetinib + Vemurafenib (coBRIM, Datenschnitt 09.05.2014)

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

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Häufige UEs mit CTCAE-Grad 3–4 oder 5 ($\geq 2\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT mit Cobimetinib + Vemurafenib (coBRIM, Datenschnitt 09.05.2014)
(Fortsetzung)

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