

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dabrafenib (Tafinlar[®])

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Modul 4 A

Melanom

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 20.09.2013

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	13
Abkürzungsverzeichnis	15
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	19
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	20
4.2 Methodik.....	33
4.2.1 Fragestellung.....	33
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.....	38
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	39
4.2.5 Informationssynthese und –analyse.....	40
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	40
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	41
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	47
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	48
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	51
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	56
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	60
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	60
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	62
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	63
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	64
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	67
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	68
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> RCT.....	68
4.3.1.3.1.1 Progressionsfreies Überleben – RCT.....	68
4.3.1.3.1.2 Gesamtüberleben – RCT.....	79
4.3.1.3.1.3 Tumoransprechen („Gesamtansprechrage“, „Ansprechdauer“, „Zeit bis zum Ansprechen“) – RCT.....	90
4.3.1.3.1.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	98

4.3.1.3.1.5	Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	122
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	137
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	154
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	157
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	157
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche.....	158
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	158
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....	159
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT.....	159
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	161
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	162
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	162
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	162
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	163
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	163
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	164
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	165
4.3.2.3.1	Weitere Untersuchungen – indirekter Vergleich.....	165
4.3.2.3.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen – indirekter Vergleich.....	168
4.3.2.3.1.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen – indirekter Vergleich.....	172
4.3.2.3.1.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen – indirekter Vergleich.....	178
4.3.2.3.2	Weitere Untersuchungen – BRF113929 (BREAK-MB).....	194
4.3.2.3.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen – BRF113929 (BREAK-MB).....	195
4.3.2.3.2.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen – BRF113929 (BREAK-MB).....	196
4.3.2.3.2.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen – BRF113929 (BREAK-MB).....	200
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	224
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	225
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	225
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	227
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	235
4.4.4	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens....	235
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte.....	236
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	236
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	237

4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	238
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	238
4.5.4.1	Kriterien für den Einschluss von Studien in die Validierung des Surrogatendpunktes	243
4.5.4.2	Statistische Methodik.....	245
4.5.4.3	Ergebnis der Informationsbeschaffung.....	247
4.5.4.3.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	247
4.5.4.3.2	Studien aus der bibliographischen Literaturrecherche	247
4.5.4.3.3	Studie aus der Suche in Studienregistern	251
4.5.4.3.4	Resultierender Studienpool: RCT, die zur Validierung des Surrogatendpunktes PFS herangezogen wurden.....	251
4.5.4.4	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	254
4.5.4.5	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	277
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	287
4.7	Referenzliste.....	288
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		304
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		328
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund		346
Anhang 4-D : Liste der abgebrochenen Studien		356
Anhang 4-E : Liste der laufenden Studien.....		357
Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT.....		358
Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		471

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Dabrafenib vs. Dacarbazin: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	25
Tabelle 4-2: Dabrafenib vs. Vemurafenib (indirekter Vergleich): Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	30
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-5: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-12: Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben“	70
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Progressionsfreies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-14: Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-15: Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – unabhängiges Gutachten von verblindeten Daten	75
Tabelle 4-16: Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalysen	79
Tabelle 4-17: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“	80
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-19: Ergebnisse für „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-20: Ergebnisse für Crossover Adjustierungsverfahren zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88

Tabelle 4-21: Operationalisierung von „Tumoransprechen („Gesamtansprechrage“, „Ansprechdauer“, „Zeit bis zum Ansprechen“)“	91
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen - „Gesamtansprechrage“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen - „Ansprechdauer“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen - „Zeit bis zum Ansprechen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-25: Ergebnisse für Tumoransprechen „Gesamtansprechrage“, „Ansprechdauer“ und „Zeit bis zum Ansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Beurteilung durch den Prüfarzt	94
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Tumoransprechen „Gesamtansprechrage“, „Ansprechdauer“ und „Zeit bis zum Ansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – unabhängiges Gutachten von verblindeten Daten.....	96
Tabelle 4-27: Operationalisierung von „EORTC QLQ-C30“.....	99
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Tabelle 4-29: „Gesundheitsbezogenen Lebensqualität EORTC QLQ-C30“ Werte zu Studienbeginn (Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Tabelle 4-30: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamtlebensqualität	102
Tabelle 4-31: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Emotionale Funktion.....	105
Tabelle 4-32: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Schmerz.....	108
Tabelle 4-33: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität EQ-5D“	115
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität EQ-5D“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	116
Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität EQ-5D“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EQ5D Utility Score.....	116
Tabelle 4-36: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität EQ-5D“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – VAS Score	119
Tabelle 4-37: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“	123
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	124
Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	125
Tabelle 4-40: Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in einem der beiden Behandlungsarmen aufgetreten sind	126
Tabelle 4-41: Subgruppenanalyse des progressionsfreien Überlebens (vom Prüfarzt bestimmt) – Hazard Ratios und Interaktionstests.....	139

Tabelle 4-42: Subgruppenanalyse des Gesamtüberlebens – Hazard Ratios und Interaktionstests.....	142
Tabelle 4-43: Subgruppenanalyse der vom Prüfarzt bestimmten Gesamtansprechrates.....	145
Tabelle 4-44: Subgruppenanalyse der Lebensqualität	146
Tabelle 4-45: Subgruppenanalyse der Unerwünschten Ereignisse	149
Tabelle 4-46: Zusätzliche Subgruppenanalysen für Unerwünschten Ereignisse, Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse und Todesfälle.....	153
Tabelle 4-47: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	159
Tabelle 4-48: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	159
Tabelle 4-49: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	160
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	160
Tabelle 4-51: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	161
Tabelle 4-52: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	162
Tabelle 4-53: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	163
Tabelle 4-54: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	163
Tabelle 4-55: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT für den indirekten Vergleich zwischen Dabrafenib und Vemurafenib.....	171
Tabelle 4-56: Studienpool – RCT für den indirekten Vergleich.....	171
Tabelle 4-57: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für den adjustierten indirekten Vergleich.....	174
Tabelle 4-58: Charakterisierung der Interventionen – RCT für den adjustierten indirekten Vergleich.....	176
Tabelle 4-59: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für den adjustierten indirekten Vergleich.....	176
Tabelle 4-60: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für den adjustierten indirekten Vergleich.....	177
Tabelle 4-61: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für den adjustierten indirekten Vergleich.....	178
Tabelle 4-62: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen wurden: Endpunkt PFS.....	179
Tabelle 4-63: Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben“ für den adjustierten indirekten Vergleich	179
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Progressionsfreies Überleben“ für den adjustierten indirekten Vergleich.....	180

Tabelle 4-65: Indirekter Vergleich von Dabrafenib vs. Vemurafenib: Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben“	180
Tabelle 4-66: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen wurden: Endpunkt Gesamtüberleben	181
Tabelle 4-67: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“ für den adjustierten indirekten Vergleich	181
Tabelle 4-68: Crossover zu verschiedenen Datenschnitten: BREAK-3 vs. BRIM-3	182
Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtüberleben“ für den adjustierten indirekten Vergleich	183
Tabelle 4-70: Indirekter Vergleich von Dabrafenib vs. Vemurafenib: Ergebnisse für „Gesamtüberleben“	183
Tabelle 4-71: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen wurden: Endpunkt Tumoransprechen	185
Tabelle 4-72: Operationalisierung von „Tumoransprechen („Gesamtansprechrates (ORR)“, „komplette Ansprechrate (CR)“)“ für den adjustierten indirekten Vergleich.....	186
Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Tumoransprechen - Gesamtansprechrates“ für den adjustierten indirekten Vergleich.....	187
Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Tumoransprechen – Ansprechdauer“ für den adjustierten indirekten Vergleich.....	187
Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Tumoransprechen – Zeit bis zum Ansprechen“ für den adjustierten indirekten Vergleich	187
Tabelle 4-76: Indirekter Vergleich von Dabrafenib vs. Vemurafenib: Ergebnisse für „Tumoransprechen“	188
Tabelle 4-77: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen wurden: Endpunkt Unerwünschte Ereignisse	189
Tabelle 4-78: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“ für den adjustierten indirekten Vergleich.....	190
Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ für den adjustierten indirekten Vergleich	191
Tabelle 4-80: Indirekter Vergleich von Dabrafenib vs. Vemurafenib: Ergebnisse für „unerwünschte Ereignisse“	191
Tabelle 4-81: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers bei Patienten mit Hirnmetastasen – weitere Untersuchung mit dem zu bewertenden Arzneimittel	195
Tabelle 4-82: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchung mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	196
Tabelle 4-83: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchung mit dem zu bewertenden Arzneimittel	197
Tabelle 4-84: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchung mit dem zu bewertenden Arzneimittel	198

Tabelle 4-85: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchung mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	198
Tabelle 4-86: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchung mit dem zu bewertenden Arzneimittel	199
Tabelle 4-87: Operationalisierung von „Tumoransprechen – bestätigte intrakranielle Gesamtansprechrates (OIRR)“	200
Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Tumoransprechen – bestätigte intrakranielle Gesamtansprechrates (OIRR)“ in weiteren Untersuchungen – BRF113929 BREAK-MB.....	201
Tabelle 4-89: Ergebnisse für „Tumoransprechen - bestätigte intrakranielle Ansprechrates“ (vom Prüfarzt bestimmt) für Patienten mit BRAF-V600E Mutation in weiteren Untersuchungen – BRF113929 (BREAK-MB)	202
Tabelle 4-90: Ergebnisse für „Tumoransprechen - bestätigte intrakranielle Ansprechrates“ (unabhängige Begutachtung) für Patienten mit BRAF-V600E Mutation in weiteren Untersuchungen – BRF113929 (BREAK-MB)	203
Tabelle 4-91: Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben“	204
Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Progressionsfreies Überleben“ in weiteren Untersuchungen – BRF113929 (BREAK-MB)	204
Tabelle 4-93: Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben“ (vom Prüfarzt bestimmt) für Patienten mit BRAF-V600E Mutation in weiteren Untersuchungen – BRF113929 (BREAK-MB)	206
Tabelle 4-94: Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben“ (unabhängige Begutachtung) für Patienten mit BRAF-V600E Mutation in weiteren Untersuchungen – BRF113929 (BREAK-MB),	207
Tabelle 4-95: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“	209
Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtüberleben“ in weiteren Untersuchungen – BREAK-MB.....	210
Tabelle 4-97: Ergebnisse für „Gesamtüberleben“ für Patienten mit BRAF-V600E Mutation in weiteren Untersuchungen – BRF113929 (BREAK-MB).....	211
Tabelle 4-98: Operationalisierung von „Tumoransprechen - Gesamtansprechrates“	214
Tabelle 4-99: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Tumoransprechen - Gesamtansprechrates“ in weiteren Untersuchungen – BREAK-MB	215
Tabelle 4-100: Operationalisierung von „Tumoransprechen - Dauer des Gesamtansprechens und Dauer des intrakraniellen Gesamtansprechens“	216
Tabelle 4-101: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Tumoransprechen - Dauer des Gesamtansprechens und Dauer des intrakraniellen Gesamtansprechens“ in weiteren Untersuchungen – BRF113929 (BREAK-MB)	217
Tabelle 4-102: Ergebnisse für „Tumoransprechen - Dauer des intrakraniellen Gesamtansprechens“ (vom Prüfarzt bestimmt) für Patienten mit BRAF-V600E Mutation in weiteren Untersuchungen – BRF113929 (BREAK-MB)	218

Tabelle 4-103: Ergebnisse für „Tumoransprechen - Dauer des Gesamtansprechens“ (vom Prüfarzt bestimmt) für Patienten mit BRAF-V600E Mutation in weiteren Untersuchungen – BRF113929 (BREAK-MB).....	219
Tabelle 4-104: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“	221
Tabelle 4-105: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in weiteren Untersuchungen – BREAK-MB.....	222
Tabelle 4-106: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ in weiteren Untersuchungen – BRF113929 (BREAK-MB).....	223
Tabelle 4-107: Dabrafenib vs. Dacarbazin: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	228
Tabelle 4-108: Dabrafenib vs. Vemurafenib (indirekter Vergleich): Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	234
Tabelle 4-109: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	235
Tabelle 4-110: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens	236
Tabelle 4-111: Studienpool – RCT, die zur Validierung des Surrogatendpunktes PFS herangezogen wurden (sortiert nach Publikationsdatum)	252
Tabelle 4-112: Charakterisierung der für die Validierung des Surrogatendpunktes PFS eingeschlossenen Studien.....	254
Tabelle 4-113: Charakterisierung der Interventionen – RCT, die zur Validierung des Surrogatendpunktes PFS herangezogen wurden	264
Tabelle 4-114: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, die zur Validierung des Surrogatendpunktes PFS herangezogen wurden	266
Tabelle 4-115: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, die zur Validierung des Surrogatendpunktes PFS herangezogen wurden	270
Tabelle 4-116: Matrix der relevanten Endpunkte in den eingeschlossenen RCT, die zur Validierung des Surrogatendpunktes PFS herangezogen wurden.....	271
Tabelle 4-117: Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben“ in RCT, die zur Validierung des Surrogatendpunktes PFS herangezogen wurden.....	272
Tabelle 4-118: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Progressionsfreies Überleben“ in RCT, die zur Validierung des Surrogatendpunktes PFS herangezogen wurden.....	274
Tabelle 4-119: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“	275
Tabelle 4-120: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtüberleben“ in RCT, die zur Validierung des Surrogatendpunktes PFS herangezogen wurden	276
Tabelle 4-121: Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben“ und „Gesamtüberleben“ aus Publikationen, die zur Validierung des Surrogatendpunktes PFS herangezogen wurden	278

Tabelle 4-122: Zusätzliche Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben“ und „Gesamtüberleben“ aus Quellen, die über die Publikationen hinausgehen – für Studien, die zur Validierung des Surrogatendpunktes PFS herangezogen wurden.....	279
Tabelle 4-123: Ergebnisse der metaanalytischen Korrelationsanalysen – auf Basis der Daten aus den 12 Primärpublikationen (14 Wertepaare)	282
Tabelle 4-124: Ergebnisse weiterer metaanalytischer Korrelationsanalysen – Selektion von Phase III-Studien	283
Tabelle 4-125: Ergebnisse weiterer metaanalytischer Sensitivitäts-Korrelationsanalysen zur Cross-over Thematik	284
Tabelle 4-126: Liste der eingeschlossenen Studien des pharmazeutischen Unternehmers ...	288
Tabelle 4-127: Liste der eingeschlossenen Studien von Dritten für die Validierung des Surrogatendpunktes PFS (sortiert nach Publikationsdatum).....	288
Tabelle 4-128 (Anhang): Im Rahmen der für die in Abschnitt 4.5.4 beschriebene Suche in Konferenz-Abstracts durchsuchte Konferenz-Proceedings	317
Tabelle 4-129 (Anhang): Im Rahmen der für die in Abschnitt 4.5.4 beschriebene Suche in Konferenz-Abstracts durchsuchte Konferenz-Proceedings	317
Tabelle 4-130 (Anhang): Ausschlußkriterien für die Suche in Konferenz-Abstracts	318
Tabelle 4-131 (Anhang): Embase.com search strategy for Embase® and MEDLINE® (searched on 02 July 2013).....	318
Tabelle 4-132 (Anhang): Cochrane search strategy (searched on 02 July 2013).....	319
Tabelle 4-133 (Anhang): MEDILNE® In-Process (Pubmed) search strategy (searched on 02 July 2013).....	320
Tabelle 4-134 (Anhang): Gesamtzahl der Treffer in den 3 Datenbanken	320
Tabelle 4-135 (Anhang): Studien zu Dabrafenib in clinicaltrials.gov	329
Tabelle 4-136 (Anhang): Studien zu Dabrafenib in ICTRP Search Portal	335
Tabelle 4-137 (Anhang): Studien zu Dabrafenib in ICTRP Search Portal, Aktualisierung 15.07.2013.....	341
Tabelle 4-138: Studien zu Dabrafenib/dacarbazine in clinicaltrials.gov	343
Tabelle 4-139: Studien zu Vemurafenib/dacarbazine in clinicaltrials.gov	343
Tabelle 4-140: Studien zu Dabrafenib/dacarbazine in ICTRP Search Portal	344
Tabelle 4-141: Studien zu Vemurafenib /dacarbazine in ICTRP Search Portal	345
Tabelle 4-142 (Anhang): Liste der Volltexte zur Literaturrecherche am 08.04.2013.....	346
Tabelle 4-143 (Anhang): Liste der Volltexte zur Literaturrecherche am 15.06.2013.....	351
Tabelle 4-144 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel.....	356
Tabelle 4-145 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel.....	357
Tabelle 4-146 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> .	358
Tabelle 4-147 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Cui 2013	361
Tabelle 4-148 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Robert 2013	366

Tabelle 4-149 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Flaherty 2012 (METRIC)	372
Tabelle 4-150 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Hauschild 2012 (BREAK-3)	388
Tabelle 4-151 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Hersh 2012.....	405
Tabelle 4-152 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Long 2012 (BREAK-MB)	408
Tabelle 4-153 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Chapman 2011 (BRIM-3).....	427
Tabelle 4-154 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie O‘Day 2011	435
Tabelle 4-155 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Patel 2011	441
Tabelle 4-156 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Robert 2011	447
Tabelle 4-157 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Kefford 2010	453
Tabelle 4-158 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie McDermott 2008	459
Tabelle 4-159 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Bedikian 2006.....	465
Tabelle 4-160 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Cui 2013	472
Tabelle 4-161 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Robert 2013	484
Tabelle 4-162 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Flaherty 2012 (METRIC)	496
Tabelle 4-163 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BRF113683 (BREAK-3).....	510
Tabelle 4-164 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Hersh 2012	547
Tabelle 4-165 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Long 2012 (BREAK-MB).....	559
Tabelle 4-166 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Chapman 2011 (BRIM-3)	590
Tabelle 4-167 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie O‘Day 2011	623
Tabelle 4-168 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Patel 2011	635
Tabelle 4-169 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Robert 2011	647
Tabelle 4-170 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Kefford 2010	659
Tabelle 4-171 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie McDermott 2008	671

Tabelle 4-172 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten
für Studie Bedikian 2006..... 683

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Schematische Präsentation eines adjustierten indirekten Vergleichs	58
Abbildung 4-2: Netzwerkdiagramm für den Vergleich von Dabrafenib und Vemurafenib	59
Abbildung 4-3: PFS Kaplan Meier-Kurven (Einschätzung vom Prüfarzt, Datenschnitt: 19. Dezember 2011)	73
Abbildung 4-4: PFS Kaplan Meier-Kurven (unabhängiges Gutachten von verblindeten Daten, Datenschnitt: 19. Dezember 2011)	76
Abbildung 4-5: PFS Kaplan Meier-Kurven (Einschätzung vom Prüfarzt und unabhängiges Gutachten von verblindeten Daten, Datenschnitt: 19. Dezember 2011)	77
Abbildung 4-6: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	89
Abbildung 4-7: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	98
Abbildung 4-8: Veränderung der Gesamtlebensqualität und Funktionsskalenwerte von Baseline zu Woche 6 und Woche 12 (Quelle: (⁸⁰ Grob et al. 2012), Datenschnitt: 19. Dezember 2011)	111
Abbildung 4-9: Veränderung der Gesamtlebensqualität und Funktionsskalenwerte von Baseline zu Krankheitsprogress und 30 Tage nach Krankheitsprogress (Quelle: (⁸⁰ Grob et al. 2012), Datenschnitt: 19. Dezember 2011)	111
Abbildung 4-10: Veränderung der Symptomskalenwerte von Baseline zu Woche 6 und Woche 12 (Quelle: (⁸⁰ Grob et al. 2012), Datenschnitt: 19. Dezember 2011)	112
Abbildung 4-11: Veränderung der Symptomskalenwerte von Baseline zu Krankheitsprogress und 30 Tage nach Krankheitsprogress (Quelle: (⁸⁰ Grob et al. 2012), Datenschnitt: 19. Dezember 2011)	112
Abbildung 4-12: Die häufigsten Unerwünschten Ereignisse in der randomisierten Phase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, sortiert nach dem relativen Risiko	129
Abbildung 4-13: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	137
Abbildung 4-14: Schematische Präsentation eines adjustierten indirekten Vergleichs	167
Abbildung 4-15: Netzwerkdiagramm für den Vergleich von Dabrafenib und Vemurafenib	168
Abbildung 4-16: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche für den indirekten Vergleich	170
Abbildung 4-17: PFS Kaplan Meier-Kurven für Kohorte A, Einschätzung vom Prüfarzt und unabhängige Beurteilung der verblindeten Daten	208
Abbildung 4-18: PFS Kaplan Meier-Kurven für Kohorte B, Einschätzung vom Prüfarzt und unabhängige Beurteilung der verblindeten Daten	208
Abbildung 4-19: Gesamtüberleben - Kaplan Meier-Kurven für Kohorte A mit BRAF-V600E Mutationen	212

Abbildung 4-20: Gesamtüberleben - Kaplan Meier-Kurven für Kohorte B mit BRAF-V600E Mutationen	212
Abbildung 4-21: Exemplarische FDG-PET-Aufnahmen (Studienbeginn und Tag 15) eines mit Dabrafenib behandelten Studienpatienten: zwei Läsionen zeigen ein vollständiges metabolisches Ansprechen, eine dritte Läsion ein partielles metabolisches Ansprechen (aus (¹⁰⁰ Carlino et al. 2012)).....	231
Abbildung 4-22: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche vom 8.4. 2013 – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien für die Validierung des Surrogatendpunktes PFS	247
Abbildung 4-23: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche vom 15.6. 2013 – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien für die Validierung des Surrogatendpunktes PFS	248
Abbildung 4-24: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche vom 8.9. 2013 – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien für die Validierung des Surrogatendpunktes PFS	249
Abbildung 4-25: Flussdiagramm der Recherche in Konferenz-Abstracts vom 2.7.2013 – – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien für die Validierung des Surrogatendpunktes PFS (weitere Details: s. Anhang A)	250
Abbildung 4-26: Flussdiagramm der vier durchgeführten Recherchen (Literaturrecherche am 8.4.2013, am 15.6. 2013 und am 8.9.2013, Recherche in Konferenz-Abstracts vom 2.7.2013 – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien für die Validierung des Surrogatendpunktes PFS	251
Abbildung 4-27: Zusammenhang zwischen den logarithmierten Behandlungseffektschätzern für PFS und OS – alle relevanten randomisierten, kontrollierten Studien für die Validierung des Surrogatendpunktes PFS, Gewichtung proportional zur Fallzahl	280
Abbildung 4-28: Zusammenhang zwischen den Behandlungseffektschätzern für PFS und OS – alle relevanten randomisierten, kontrollierten Studien für die Validierung des Surrogatendpunktes PFS, Gewichtung gemäß Breite der Konfidenzintervalle	281
Abbildung 4-29: Zusammenhang zwischen den logarithmierten Behandlungseffektschätzern für PFS und OS – alle Studien ohne Crossover und Studien mit Crossover und Crossover-Adjustierung gemäß RPSFTM, Gewichtung proportional zur Fallzahl.....	286

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AE	Adverse Event
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ANCOVA	Analysis of Covariance
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASPCR	Asian Society for Pigment Cell Research
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATS	All Treated Subject
BID	Zweimal tägliche Einnahme
BRAF	Rapidly accelerated fibrosarcoma Isoform B
BUN	Blood Urea Nitrogen (Blut-Harnstoff-Stickstoff)
cfDNA	Zirkulierende Zellfreie Desoxyribonukleinsäure
CHMP	Committee for Human Medicinal Products
CI	Confidence interval
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Complete Response
CSR	Clinical Study Report
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Events
CTLA4	Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
DSMB	Data Safety and Monitoring Board
DTIC	Dacarbazine
ECCO	European Cancer Organization
ECG	Electrocardiography
ECHO	Echokardiogramm
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group

EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EQ-5D	European Quality of Life – 5 Dimensions
EPAR	European public assessment report
ES	Effective size
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Food and Drug Administration
FDG-PET	Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie
g	Gramm
GSK	GlaxoSmithKline
HPMC	Hydroxypropylmethylcellulose
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health Related Quality of Life
IPCW	Inverse Probability of Censoring Weights
IPE	Iterative Parameter Estimation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITC	Indirect Treatment Comparison
ITT	Intention to treat
iv	Intravenös
IVRS	Interactive Voice Recognition System
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
LDH	Laktatdehydrogenase
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MRI	Magnetic Resonance Imaging (Magnet-Resonanz-Tomographie)
MTC	Mixed Treatment Comparison

MMM	Metastasiertes Malignes Melanom
NCI	National Cancer Institute (Einrichtung des National Institute of Health, USA)
n	Number (Anzahl)
nab-P	nab-Paclitaxel
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
OIRR	Overall Intracranial Response Rate (Gesamt-intrakranielle Ansprechrate)
ORR	Overall Response Rate (Gesamtansprechrate)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PAH	Pulmonale Arterielle Hypertonie
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PCODR	Pan-Canadian Oncology Drug Review
PEP	Primary Efficacy Population
PFS	Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben)
PK	Pharmakokinetik
p.o.	Per os
Q3W	Alle 3 Wochen
QD	Einmal tägliche Einnahme
RAMOS	Registration and Medication Ordering System
RAP	Reporting and Analysis Plan
RCT	Randomized Controlled Trial
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RGI	Response Genetics Ins.
RPSFTM	Rank Preserving Structural Failure Time Model
RR	Relatives Risiko
SAE	Serious Adverse Event (Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis)
SAP	Statistischer Analyse Plan
SE	Standard Error
SGB	Sozialgesetzbuch
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMR	Society for Melanoma Research
STE	Surrogate Threshold Effects

STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
TNM	Tumor, (lymph) Nodes, Metastasis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal
USA	United States of America
VAS	Visuelle Analogskala
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
vs	versus
WBRT	Whole Brain Radiotherapy
WHO	World Health Organization
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, müssen jedoch vorgelegt werden. Zu diesem Zweck enthält die Dokumentvorlage den Abschnitt 4.4.4, der ausschließlich in Dossiers für die oben genannten Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bearbeitet werden soll. In diesem Abschnitt sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich der begründenden Nachweise vorzulegen. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

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

Ist für Dabrafenib (Tafinlar®) im Anwendungsgebiet „Monotherapie von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanom“ ein Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin für patientenrelevante Endpunkte nachweisbar?

Patientenpopulation (entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet):

Erwachsene Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanom

Intervention:

Dabrafenib entsprechend der Zulassung

Vergleichstherapie:

Dacarbazin

Endpunkte:

- PFS (progressionsfreies Überleben, progression free survival)
- OS (Gesamtüberleben, overall survival)
- Tumoransprechen (Gesamtansprechrate, Ansprechdauer, Zeit bis zum Ansprechen)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Unerwünschte Ereignisse

Studientypen:

- Randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs)

Datenquellen

Es konnte mit den unten dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien eine randomisierte klinische Studie, in der das zu bewertende Arzneimittel Dabrafenib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin verglichen wurde, identifiziert werden:

- BRF113683 (BREAK-3): pivotale Phase-III-Zulassungsstudie

Die primäre Fragestellung des Zusatznutzens von Dabrafenib im Vergleich zur durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie wird somit basierend auf der BREAK-3-Studie, einer direkten Vergleichsstudie, beantwortet.

Zusätzlich zu dieser Fragestellung wird aufgrund des sich neu etablierenden Standards beim BRAF-positiven metastasierten Melanom ein indirekter Vergleich innerhalb der Substanzklasse der BRAF-Inhibitoren vorgelegt. Wie in Modul 3 dargelegt, stellen nach den aktuellen Leitlinien und der vorliegenden Evidenz BRAF-Inhibitoren wie Dabrafenib und

Vemurafenib die empfohlene Therapie für Patienten im Anwendungsgebiet dar und lösen Dacarbazin als Standardtherapie ab. Dies wird durch eine aktuelle Stellungnahme des BfArM bestätigt, nach der die Bundesoberbehörde Dacarbazin nur noch als Reservemedikament für Patienten mit BRAF-Mutation ansieht, die einen BRAF-Inhibitor nicht vertragen, so dass der Durchführung einer weiteren vergleichenden Studie gegen Dacarbazin nicht mehr zugestimmt werden würde. Dies wird damit begründet, dass der Einsatz von Dacarbazin nach aktuellem wissenschaftlichem Kenntnisstand mit einem signifikanten Überlebensnachteil für den Patienten einhergeht und darüber hinaus im Widerspruch zu den in der Deklaration von Helsinki dargelegten Grundsätzen, welche die Grundlage ethischen Handelns in klinischen Prüfungen darlegt, stünde. (¹Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte 2013)

Aus diesen Gründen erscheint es angebracht, für eine umfassende Einschätzung des Nutzens von Dabrafenib und die Einordnung im Therapiegebiet auch den Stellenwert im Vergleich zu Vemurafenib darzulegen. Dazu wurde ein adjustierter indirekter Vergleich zwischen Dabrafenib und Vemurafenib durchgeführt – mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin als Brückenkomparator. Dieser indirekte Vergleich ist im Abschnitt 4.3.2.3.1 dargestellt und beruht auf folgenden Studien:

- BRF113683 (BREAK-3): pivotale Phase-III-Zulassungsstudie für Dabrafenib
- BRIM-3: pivotale Phase-III-Zulassungsstudie für Vemurafenib

Darüber hinaus ging folgende Studie in die erweiterte Nutzenbewertung (Kapitel 4.3.2.3.2) mit ein:

- BRF113929 (BREAK-MB) BREAK MB: In dieser Phase II-Studie wurde das intrakranielle Ansprechen auf Dabrafenib bei Patienten mit Melanom mit BRAF-V600-Mutation und Hirnmetastasen untersucht.

Aus diversen Gründen, die in Kap. 4.5.4 im Detail erläutert sind, wurde das progressionsfreie Überleben als primärer Endpunkt der pivotalen BREAK-3-Studie gewählt. Vor allem wurde berücksichtigt, dass die Bestimmung der Überlebenszeit erheblich durch das Crossover beeinflusst werden würde. Progressionsfreies Überleben (PFS) ist als direktes Maß der Morbidität ein von den Zulassungsbehörden anerkannter Wirksamkeits-Endpunkt. Zusätzlich wurde PFS als Surrogat für das Gesamtüberleben im Anwendungsgebiet validiert. Dazu wurde eine Metaanalyse randomisierter, klinischer Studien bei Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom durchgeführt, bei denen die Kontrollgruppe die zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin erhalten hat. Weitere Details sind im Abschnitt 4.5.4 beschrieben. Folgende 12 Studien wurden zur Validierung des Surrogatendpunktes PFS herangezogen:

- Cui et al. (²Cui et al. 2013), A Phase II, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Trial of Endostar in Patients With Metastatic Melanoma, Mol Ther, 2013

- Robert et al. (³Robert et al. 2013), Selumetinib plus dacarbazine versus placebo plus dacarbazine as first-line treatment for BRAF-mutant metastatic melanoma: a phase 2 double-blind randomised study, *Lancet Oncol*, 2013
- Flaherty et al. (⁴Flaherty et al. 2012), Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma, *N Engl J Med*, 2012
- Hauschild et al. (⁵Hauschild et al. 2012), Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial, *Lancet*, 2012
- Hersh et al. (⁶Hersh et al. 2012), Phase 3, randomized, open-label, multicenter trial of nab-paclitaxel (nab-P) vs dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with metastatic malignant melanoma (MMM) (Abstract), *Pigment Cell Melanoma Res*, 2012
- Chapman et al. (⁷Chapman et al. 2011), Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation, *N Engl J Med*, 2011
- O'Day et al. (⁸O'Day et al. 2011), A randomised, phase II study of intetumumab, an anti- α -v β -integrin mAb, alone and with dacarbazine in stage IV melanoma, *Br J Cancer*, 2011
- Patel et al. (⁹Patel et al. 2011), Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: final results of a randomised phase III study (EORTC 18032), *Eur J Cancer*, 2011
- Robert et al. (¹⁰Robert et al. 2011), Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma, *N Engl J Med*, 2011
- Kefford et al. (¹¹Kefford et al. 2010), A randomized, double-blind, placebo-controlled study of high-dose bosentan in patients with stage IV metastatic melanoma receiving first-line dacarbazine chemotherapy, *Mol Cancer*, 2010
- McDermott et al. (¹²McDermott et al. 2008), Double-blind randomized phase II study of the combination of sorafenib and dacarbazine in patients with advanced melanoma: a report from the 11715 Study Group, *J Clin Oncol*, 2008
- Bedikian et al. (¹³Bedikian et al. 2006), Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: the Oblimersen Melanoma Study Group, *J Clin Oncol*, 2006

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Folgende Selektionskriterien wurden für den Ein- und Ausschluss von Studien zur Nutzenbewertung von Dabrafenib definiert:

- Patientenpopulation: Erwachsene Patienten mit BRAF-V600 Mutation positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom
- Intervention: Einsatz des Wirkstoffs Dabrafenib als Monotherapie in der Dosierung 150 mg zweimal täglich p.o. (300 mg/Tag) gemäß Zulassung
- Vergleichstherapie: Einsatz des Wirkstoffs Dacarbazin, der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie
- Patientenrelevante Endpunkte: progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben, Tumoransprechen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
- Studientyp: Randomisierte kontrollierte klinische Studien
- Verfügbarkeit Publikation/Studienbericht: Es werden Studien berücksichtigt, für die eine Vollpublikation oder ein Studienbericht in englischer oder deutscher Sprache vorliegt.

Einschlusskriterien	
E1	<p>Patientenpopulation: Erwachsene Patienten mit BRAF-V600 Mutation positivem nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanom</p> <p>Begründung: Die im Einschlusskriterium E1 definierte Population entspricht der Population im zugelassenen Anwendungsgebiet des Wirkstoffs Dabrafenib</p>
E2	<p>Intervention: Einsatz des Wirkstoffs Dabrafenib</p> <p>Begründung: Der im Einschlusskriterium E2 definierte Wirkstoff Dabrafenib ist der Wirkstoff, auf welchen sich die Bewertung in diesem Dossier bezieht.</p>
E3	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Dacarbazin</p> <p>Begründung: Die im Einschlusskriterium E3 definierte Vergleichsbehandlung Dacarbazin ist die vom G-BA definierte zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet „BRAF-V600 Mutation-positives nicht resezierbares oder metastasiertes Melanom“</p>
E4	<p>Erhebung von mindestens einem der folgenden patientenrelevanten Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS

	<ul style="list-style-type: none"> • OS • Tumoransprechen (Gesamtansprechrage, Ansprechdauer, Zeit bis zum Ansprechen) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse <p>Begründung: 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"> - Mortalität - Morbidität - Lebensqualität <p>Bezug genommen werden.</p>
E5	<p>Studientyp:</p> <p>Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs)</p> <p>Begründung: ‚Randomisierten kontrollierten Studien 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>
E6	<p>Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar</p> <p>Begründung: Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials einer Studie und damit der Festlegung der Ergebnissicherheit sind umfassende Informationen über die klinische Studie erforderlich. Dies ist nur durch einen Studienbericht oder eine Vollpublikation gewährleistet.</p>

Ausschlusskriterien

A1	Vollpublikation ist nicht in deutscher oder englischer Sprache verfügbar
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise erfolgte nach den G-BA Vorgaben bezüglich der Einschätzung von Verzerrungsaspekten (Anhang 4-G) und auf Basis der verwendeten Methodik der eingeschlossenen Studien – diese wurde gemäß der G-BA Vorgaben (Anhang 4-F) beurteilt.

Für die primäre Fragestellung („Ist für Dabrafenib (Tafinlar®) im Anwendungsgebiet „Monotherapie von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanom“ ein Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin für patientenrelevante Endpunkte nachweisbar?“) waren keine Methoden zur Synthese von Ergebnissen notwendig, da eine Studie vorlag, in der Dabrafenib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen wurde.

Für die Einschätzung des Nutzens von Dabrafenib im Vergleich zu Vemurafenib wurde folgende Methode zur Synthese der Ergebnisse verwendet: Adjustierter indirekter Vergleich (mit Dacarbazin als Brückenkomparator).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die folgende Tabelle 4-1 stellt die Ergebnisse des Zusatznutzens für Dabrafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin dar. Die Ergebnisse beruhen auf der klinischen Studie BREAK-3 mit geringem Verzerrungspotenzial. Auf Endpunktebene ist das Verzerrungspotenzial ebenfalls gering. Der Endpunkt Gesamtüberleben ist durch einen Crossover-Anteil von 44% (1. Datenschnitt) bis 59% (3. Datenschnitt) höhergradig verzerrt. Diese Verzerrung war unausweichlich, da ethische Notwendigkeiten dazu zwangen, die wirksame Substanz Dabrafenib betroffenen Patienten nach Tumorprogression unter Dacarbazin zugänglich zu machen. Die Vorgaben der europäischen Zulassungsbehörde spiegeln dies entsprechend wider. Der Verzerrung wurde durch eine statistische Adjustierung entgegengewirkt; die entsprechende Methodik ist im Kapitel 4.3.1.3.1.2 beschrieben. Desweiteren kann durch die Validierung des Surrogatendpunktes PFS ein Überlebensvorteil abgeleitet werden. Die Aussagekraft ist somit für alle berichteten Endpunkte mindestens als „Hinweis“ zu anzusehen.

Tabelle 4-1: Dabrafenib vs. Dacarbazin: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt	Effektschätzer	Zusatznutzen
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben (PFS) – Einschätzung Prüfarzt	<i>Datenschnitt: 19.12.2011</i> Adjustiertes HR (95%-KI): 0,30 (0,18; 0,51) Median (95%-KI) [Monate]: 5,1 (4,9; 6,9) vs. 2,7 (1,5; 3,2) p<0,0001	Erheblicher Zusatznutzen

Endpunkt	Effektschätzer	Zusatznutzen
	<p><i>Datenschnitt: 25.06.2012</i></p> <p>Adjustiertes HR (95%-KI): 0,37 (0,23; 0,57)</p> <p>Median (95%-KI) [Monate]: 6,9 (5,2; 9,0) vs. 2,7 (1,5; 3,2)</p> <p>p<0,0001</p>	
Progressionsfreies Überleben (PFS) – unabhängige, verblindete Einschätzung	<p><i>Datenschnitt: 19.12.2011</i></p> <p>Adjustiertes HR (95%-KI): 0,35 (0,20; 0,51)</p> <p>Median (95%-KI) [Monate]: 6,7 (5,0; 6,9) vs. 2,9 (1,7; 4,9)</p> <p>p<0,0001</p>	
Mortalität		
Gesamtüberleben (OS): ITT-Analysen	<p><i>Datenschnitt: 19.12.2011 (Crossover-Anteil: 44%)</i></p> <p>Adjustiertes HR (95%-KI): 0,61 (0,25; 1,48)</p> <p>Median (95%-KI) [Monate]: NE (NE; NE) vs. NE (NE; NE)</p> <p>OS-Rate nach 6 Monaten: 87% (79%; 92%) vs. 79% (60%; 90%)</p> <p><i>Datenschnitt: 25.06.2012 (Crossover-Anteil: 56%)</i></p> <p>Adjustiertes HR (95%-KI): 0,75 (0,44; 1,29)</p> <p>Median (95%-KI) [Monate]: NE (NE; NE) vs. NE (11,3; NE)</p> <p>OS-Rate nach 6 Monaten: 86% (80%; 90%) vs. 85% (72%; 92%)</p> <p><i>Datenschnitt: 18.12.2012 (Crossover-Anteil:</i></p>	Erheblicher Zusatznutzen

Endpunkt	Effektschätzer	Zusatznutzen
	59%) Adjustiertes HR (95%-KI): 0,76 (0,48; 1,21) Median (95%-KI) [Monate]: 18,2 (16,6; NE) vs. 15,6 (12,7; NE) OS-Rate nach 12 Monaten: 70% (62%; 76%) vs. 63% (49%; 74%)	Erheblicher Zusatznutzen
Gesamtüberleben: Crossover-Adjustierung „RPSFTM on treatment observed“	<i>Datenschnitt: 25.06.2012 (Crossover-Anteil: 56%)</i> Crossover-adjustiertes HR (95%-KI): 0,57 (0,22; 1,50) <i>Datenschnitt: 18.12.2012 (Crossover-Anteil: 59%)</i> Crossover-adjustiertes HR (95%-KI): 0,55 (0,21; 1,43)	
Gesamtüberleben: Schätzung des Hazard Ratios für OS (Basis: Validierung von PFS als Surrogat für OS, lineare Regressionsgleichung, s. Abschnitt 4.5.4)	HR (PFS) = 0,30 → HR (OS) = 0,4524 Untere / Obere Grenze des 95% KI für HR (PFS) = 0,18 / 0,51 → Hochgerechnete Untere / Obere Grenze für HR (OS) = 0,3273 / 0,6330	
Tumoransprechen (bestätigtes Ansprechen)		
Differenz der Gesamtansprechrates – Einschätzung Prüfarzt	<i>Datenschnitt 19.12.2011</i> %, (95% KI): 34 (19,8; 47,6)	Beträchtlicher Zusatznutzen
Ansprechdauer – Einschätzung Prüfarzt	<i>Datenschnitt 19.12.2011</i> Monate, (95% KI): 5,6 (4,8; NE) vs. NE (5,0; NE)	
Differenz der Gesamtansprechrates – unabhängige, verblindete	<i>Datenschnitt 19.12.2011</i>	

Endpunkt	Effektschätzer	Zusatznutzen
Einschätzung	%, (95% KI): 43 (30,0; 56,7)	
Ansprechdauer – unabhängige, verblindete Einschätzung	<i>Datenschnitt 19.12.2011</i> Monate, (95% KI): 5,5 (5,0; 6,7) vs. NE (NE; NE)	
Lebensqualität: EORTC-QLQ-C30, EQ-5D (nur signifikante Unterschiede)		
EORTC-QLQ-C30, Emotionale Funktion (Woche 6 vs. Baseline)	Gruppenunterschied [95%-KI]: 7,546 (1,021; 14,072), p=0,024	Geringer Zusatznutzen
EORTC-QLQ-C30, Emotionale Funktion (Woche 12 vs. Baseline)	Gruppenunterschied [95%-KI]: 8,649 (0,579; 16,719), p=0,036	
Unerwünschte Ereignisse (nur signifikante Unterschiede)		
Gesamtrate UE	RR (95% KI): 1,08 (1,00; 1,17), p=0,0097	Zusatznutzen/Schaden nicht belegt
Fieber	RR (95% KI): 2,79 (1,26; 6,15), p=0,0047	Geringer Schaden
Neutropenie (nur SUEs oder UEs mit Schweregrade 3 oder 4)	RR (95% KI): 0,04 (0,00; 0,27), p<0,0001	Erheblicher Zusatznutzen
Arzneimittelbedingte UEs	RR (95% KI): 1,20 (1,02; 1,42), p=0,0128	Zusatznutzen/Schaden nicht belegt
Arzneimittelbedingte SUEs	RR (95% KI): 4,42 (1,08; 17,99), p=0,0205	Geringer Schaden

NE: nicht erreicht

In der Gesamtschau ergibt sich ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** für Dabrafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin. Die klinisch relevante und statistisch hochsignifikante Risikoreduktion um 63% ($p < 0,0001$) für das progressionsfreie Überleben im Vergleich zu Dacarbazin und eine progressionsfreie Überlebenszeit von im Median 6,9 vs. 2,7 Monaten stellen eine erhebliche Verbesserung in der Behandlung von Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Wie oben beschrieben, stellt in der spezifischen Situation des metastasierten Melanoms der hohe Zugewinn an progressionsfreiem Überleben einen bedeutsamen Nutzen für den Patienten dar. Dies wird auch durch das CHMP bestätigt: “The pivotal study has shown a clinically relevant effect of dabrafenib for PFS and thus, a clinical benefit has been convincingly demonstrated. The CHMP considers that the clinical benefit is relevant to the proposed indication.” (aus ¹⁴European Medicines Agency (EMA) 2013).

Die progressionsfreie Zeit muss zudem im Zusammenhang mit dem Tumoransprechen gesehen werden. Die unter Therapie mit Dabrafenib ausgeprägte und rasche Rückbildung der Tumormetastasen, beispielsweise auch von Hautläsionen, ist für den Patienten unmittelbar relevant. Der Zusatznutzen von Dabrafenib in Bezug auf das Tumoransprechen ist als beträchtlich anzusehen.

In Bezug auf das Gesamtüberleben zeichnet sich die Studie dadurch aus, dass in beiden Studienarmen eine Überlebenszeit erreicht wurde, die weit über der bisher erzielten Überlebenszeit mit Dacarbazin liegt. Insofern war die Maßnahme des frühen Crossover erfolgreich, auch wenn sie nicht zu einer vollständigen Angleichung der Überlebenszeit in beiden Studienarmen geführt hat. Das mit Dabrafenib allein erzielte mediane Gesamtüberleben betrug 18,2 Monaten; durch das Crossover zu Dabrafenib wurde im Dacarbazin-Arm ein medianes Überleben von 15,6 Monaten erzielt. Beides ist im Kontext der bisherigen Daten zur Therapie des metastasierten Melanoms als herausragend zu betrachten. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Dacarbazin wurde in Studien ohne Crossover ein medianes Gesamtüberleben von 9-11 Monaten berichtet (¹⁰Robert et al. 2011; ⁶Hersh et al. 2012; ⁹Patel et al. 2011). Mit bisherigen Therapien, einschließlich der kürzlich zugelassenen Arzneimittel Vemurafenib und Ipilimumab, wurden in Phase III-Studien bisher stets Überlebenszeiten von im Median weniger als 14 Monaten beobachtet (¹⁵Chapman et al. 2012; ¹⁶Hodi et al. 2010; ¹⁰Robert et al. 2011).

Die Phase III-Studie allein betrachtet, ist aufgrund des Crossovers der Effekt auf das Gesamtüberleben stark verzerrt und ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht nachweisbar. Das im Studiendesign implementierte Crossover hatte neben der 3:1-Randomisierung schließlich zum Ziel, die Benachteiligung von Patienten im Vergleichsarm auf ein Minimum zu begrenzen. Insgesamt weisen die Gesamtüberlebensdaten auf einen klinisch relevanten Zusatznutzen hin. Die statistische Adjustierung des Crossover-Effektes untermauert diese Einschätzung. Es wurde zudem in Abschnitt 4.5.4 nachgewiesen, dass PFS ein valides Surrogat für das Gesamtüberleben beim fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten Melanom ist. Der Korrelationskoeffizient zwischen PFS und OS lag bei mindestens 0,71. Auf dieser Basis ist für das Gesamtüberleben von einem Hazard Ratio von 0,45 auszugehen. In der Gesamtschau der vorliegenden Analysen zum Gesamtüberleben lässt sich ein erheblicher Zusatznutzen von Dabrafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin ableiten.

In Bezug auf die Lebensqualität ergeben sich geringe Vorteile für Dabrafenib in der Kategorie „Emotionale Funktion“ gegenüber der Behandlung mit Dacarbazin. Die Therapie mit Dabrafenib erfolgt somit unter Erhalt bzw. in einzelnen Kategorien tendenziell verbesserter Lebensqualität.

Die Nebenwirkungen werden insgesamt als für die Patienten zum Teil bedeutend, aber als gut behandelbar eingestuft; im vorläufigen EPAR kommt das CHMP entsprechend zu dem Schluss „The adverse event profile of dabrafenib seems acceptable and generally manageable.“ (aus (¹⁴European Medicines Agency (EMA) 2013, S.93). Bei der Beurteilung der Häufigkeiten der aufgetretenen Nebenwirkungen muss insbesondere der unterschiedliche

lange Beobachtungszeitraum für die beiden Behandlungsarme berücksichtigt werden: Aufgrund des unter Dabrafenib wesentlich längeren Zeitraums bis zur Krankheitsprogression ergibt sich für die beiden Behandlungsarme ein deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeitraum. Patienten im Dabrafenib-Arm wurden im Schnitt 1,75-mal so lange beobachtet wie Patienten im Dacarbazin-Arm, so dass die dargestellten, unadjustierten Ergebnisse zu Ungunsten von Dabrafenib verzerrt sind. Bei Betrachtung einzelner Nebenwirkungen zeigen sich dennoch nur für 2 Nebenwirkungen signifikante Unterschiede, die zudem im Fall der Neutropenie schwereren Grades zum Vorteil von Dabrafenib ausfallen. Für die Behandlung von Fieber, das mit Dabrafenib signifikant häufiger beobachtet wurde, wie auch für die Haut betreffende unerwünschte Ereignisse (kein signifikanter Unterschied) existieren einfache und effektive Maßnahmen für Monitoring und Management. Empfehlungen zum Monitoring und Management unerwünschter Ereignisse sind Bestandteil der Fachinformation. Es wurden in der Studie keine arzneimittelbedingten unerwünschten Ereignisse beobachtet, die zum Tode führten. Zudem wurde keine erhöhte Photosensitivität im Vergleich zu Dacarbazin beobachtet. Insbesondere unter Berücksichtigung der Schwere der hier vorliegenden Erkrankung des nicht resezierbaren oder metastasierten Melanoms und der Ergebnisse für die Endpunkte Tumoransprechen, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben führen die Nebenwirkungen von Dabrafenib nicht zu einer Änderung in der Gesamteinschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens als „erheblich“.

Nach Einschätzung des G-BA vom November 2012 stellt Vemurafenib „noch nicht den alleinigen Therapiestandard nach allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse dar“ (¹⁷Gemeinsamer Bundesausschuß (G-BA) 2012). Wie in Modul 3 dargelegt, stellen nach den aktuellen Leitlinien und der vorliegenden Evidenz BRAF-Inhibitoren wie Dabrafenib und Vemurafenib die empfohlene Therapie für Patienten im Anwendungsgebiet dar und lösen Dacarbazin als Standardtherapie bei Patienten mit BRAF-Mutation ab. Dies verdeutlicht auch der rasche Zuwachs an Verordnungen von Vemurafenib. Zudem gehören Dabrafenib und Vemurafenib der gleichen Wirkstoffklasse an. Aus diesen Gründen erscheint es angebracht, für eine umfassende Einschätzung des Nutzens von Dabrafenib und die Einordnung im Therapiegebiet auch den Stellenwert im Vergleich zu Vemurafenib darzulegen. Die folgende Tabelle 4-2 stellt die Ergebnisse des indirekten Vergleiches dar.

Tabelle 4-2: Dabrafenib vs. Vemurafenib (indirekter Vergleich): Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt	Effektschätzer	Zusatznutzen von Dabrafenib vs. Vemurafenib
Morbidität		
HR: Hazard Ratio (Dabrafenib vs. Vemurafenib, HR <1: Dabrafenib besser als Vemurafenib)		
Progressionsfreies Überleben (PFS)	HR (95%-KI): 0,97 (0,60; 1,57), p=0,91	Kein Zusatznutzen
Mortalität: Gesamtüberleben (OS)		

HR: Hazard Ratio (Dabrafenib vs. Vemurafenib, HR <1: Dabrafenib besser als Vemurafenib)		
BREAK-3 25.06.2012 vs. BRIM-3 01.02.2012		
Crossover-Adjustierung: RPSFTM 'treatment group'	HR (95%-KI): 0,81 (0,26; 2,54), p=0,72	Kein Zusatznutzen
Crossover-Adjustierung: RPSFTM 'on treatment'	HR (95%-KI): 0,53 (0,08; 3,55), p=0,51	Kein Zusatznutzen
Crossover-Adjustierung: RPSFTM 'on treatment - observed'	HR (95%-KI): 0,89 (0,33; 2,37), p=0,82	Kein Zusatznutzen
ITT-Analyse ohne Adjustierung	HR (95%-KI): 0,99 (0,57; 1,70), p=0,96	Kein Zusatznutzen
BREAK-3 18.12.2012 vs. BRIM-3 01.02.2012		
Crossover-Adjustierung: RPSFTM 'treatment group'	HR (95%-KI): 0,86 (0,32; 2,29), p=0,76	Kein Zusatznutzen
Crossover-Adjustierung: RPSFTM 'on treatment'	HR (95%-KI): 0,42 (0,05; 3,64), p=0,43	Kein Zusatznutzen
Crossover-Adjustierung: RPSFTM 'on treatment - observed'	HR (95%-KI): 0,86 (0,32; 2,29), p=0,76	Kein Zusatznutzen
ITT-Analyse ohne Adjustierung	HR (95%-KI): 1,00 (0,62; 1,62), p=1,00	Kein Zusatznutzen
Tumoransprechen (bestätigtes Ansprechen)		
RR: relatives Risiko (Dabrafenib vs. Vemurafenib, RR <1: Vemurafenib besser als Dabrafenib)		
ORR (Gesamtansprechrte)	RR (95%-KI): 0,37 (0,21; 0,67), p=0,001	Nicht quantifizierbar, da Verzerrungspotenzial in der Vemurafenib-Studie hoch war
CRR (vollständige Ansprechrte)	RR (95%-KI): 0,30 (0,07; 1,35), p=0,12	Kein Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse (nur signifikante Unterschiede)		
RR: relatives Risiko (Dabrafenib vs. Vemurafenib, RR <1: Dabrafenib besser als Vemurafenib)		
Behandlungsunterbrechungen oder Dosisveränderungen	RR (95% KI): 0,18 (0,12; 0,28), p<0,001	Beträchtlicher Zusatznutzen
Photosensitivität / Phototoxizität (jegliche Schwere)	RR (95% KI): 0,05 (0,01; 0,19), p<0,001	Beträchtlicher Zusatznutzen

In Bezug auf die Wirksamkeit ergeben sich keine relevanten Unterschiede zwischen Dabrafenib und Vemurafenib. Dabrafenib zeigte bei den Nebenwirkungen statistisch signifikante Vorteile, insbesondere hinsichtlich der Lichtempfindlichkeit (Photosensitivität / Phototoxizität). Die bei der Therapie mit Vemurafenib sehr häufig auftretende Lichtempfindlichkeit kann extrem belastend für den Patienten sein und zu Einschränkungen im Alltagsleben führen. Zudem liegen für Dabrafenib deutliche Hinweise auf eine klinische

Aktivität bei Patienten mit Hirnmetastasen aus einer großen Phase II-Studie (im Gegensatz zu Vemurafenib) vor, so dass ein Zusatznutzen gegenüber Vemurafenib konstatiert werden kann.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In der Gesamtbewertung der Ergebnisse der BREAK-3-Studie zum direkten Vergleich von Dabrafenib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin ergibt sich ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen**. Diese Gesamtbewertung wird durch den indirekten Vergleich von Dabrafenib mit Vemurafenib unterstützt.

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

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:

Ist für Dabrafenib (Tafinlar®) im Anwendungsgebiet „Monotherapie von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanom“ ein Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin für patientenrelevante Endpunkte nachweisbar?

Patientenpopulation (entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet):

Erwachsene Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanom

Intervention:

Dabrafenib entsprechend der Zulassung

Vergleichstherapie:

Dacarbazin

Endpunkte:

- PFS (progressionsfreies Überleben, progression free survival)
- OS (Gesamtüberleben, overall survival)
- Tumoransprechen (Gesamtansprechrage, Ansprechdauer, Zeit bis zum Ansprechen)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Unerwünschte Ereignisse

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.

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.

Folgende Selektionskriterien wurden für den Ein- und Ausschluss von Studien zur Nutzenbewertung von Dabrafenib definiert:

- Patientenpopulation: Erwachsene Patienten mit BRAF-V600 Mutation positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom
- Intervention: Einsatz des Wirkstoffs Dabrafenib als Monotherapie in der Dosierung 150 mg zweimal täglich p.o. (300 mg/Tag) gemäß Zulassung
- Vergleichstherapie: Einsatz des Wirkstoffs Dacarbazin, der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie
- Patientenrelevante Endpunkte: progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben, Tumoransprechen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
- Studientyp: Randomisierte kontrollierte klinische Studien
- Verfügbarkeit Publikation/Studienbericht: Es werden Studien berücksichtigt, für die eine Vollpublikation oder ein Studienbericht in englischer oder deutscher Sprache vorliegt.

Einschlusskriterien	
E1	Patientenpopulation: Erwachsene Patienten mit BRAF-V600 Mutation positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom Begründung: Die im Einschlusskriterium E1 definierte Population entspricht der

	zugelassenen Population des Wirkstoffs Dabrafenib
E2	<p>Intervention:</p> <p>Einsatz des Wirkstoffs Dabrafenib</p> <p>Begründung: Der im Einschlusskriterium E2 definierte Wirkstoff Dabrafenib ist der Wirkstoff, auf welchen sich die Bewertung in diesem Dossier bezieht.</p>
E3	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>Dacarbazin</p> <p>Begründung: Die im Einschlusskriterium E3 definierte Vergleichsbehandlung Dacarbazin ist die vom G-BA definierte zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet „BRAF-V600 Mutation-positives nicht resezierbares oder metastasiertes Melanom“</p>
E4	<p>Erhebung von mindestens einem der folgenden patientenrelevanten Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS • OS • Tumoransprechen (Gesamtansprechrates, Ansprechdauer, Zeit bis zum Ansprechen) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse <p>Begründung: 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"> - Mortalität - Morbidität - Lebensqualität <p>Bezug genommen werden.</p>
E5	<p>Studientyp:</p> <p>Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs)</p> <p>Begründung: ‚Randomisierten kontrollierten Studien 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>
E6	<p>Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar</p> <p>Begründung: Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials einer Studie und damit der Festlegung der Ergebnissicherheit sind umfassende Informationen über die klinische Studie erforderlich. Dies ist nur durch einen Studienbericht oder eine Vollpublikation gewährleistet.</p>

Ausschlusskriterien	
A1	Vollpublikation ist nicht in deutscher oder englischer Sprache verfügbar
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation

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 in folgenden Fällen erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt:

- Für das zu bewertende Arzneimittel wurde eine Zulassung in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wurde, mindestens 12 Monate vor dem Zeitpunkt der Dossiereinreichung erteilt. Dabei sind auch Zulassungen außerhalb Deutschlands bzw. Europas relevant.
- Es werden indirekte Vergleiche zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche erforderlich ist, soll diese mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken 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. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Geben Sie dabei an, ob Sie eine gemeinsame Suche für mehrere Fragestellungen durchgeführt haben (z. B. gemeinsame Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche). Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist für den Wirkstoff Dabrafenib nicht erforderlich:

1. Die weltweit erste Zulassung für Dabrafenib wurde weniger als 12 Monate (FDA-Zulassung am 29.05.2013) vor dem Zeitpunkt der Dossiereinreichung erteilt.
2. Zur Darstellung des Zusatznutzens von Dabrafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Dacarbazin wurden keine indirekten Vergleiche herangezogen, da in der Dabrafenib-Zulassungsstudie Dacarbazin als Vergleichstherapie verwendet wurde.

Der entsprechende Abschnitt 4.3.1.1.2 enthält daher keine Angaben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien von Dritten vollständig identifiziert werden.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov, clinicalstudyresults.org sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden.

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. Eine gemeinsame Suche nach

Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

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

Zur Darstellung der aktuellen Studienlage wurde eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Dabrafenib in folgenden Studienregistern durchgeführt:

- clinicaltrials.gov (Studienregister der U.S. National Institutes of Health)
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Studienregister der WHO)
- Dem GSK-eigenen Studienregister (<http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>)

Das Register www.Clinicalstudyresults.org ist seit einiger Zeit nicht mehr zugänglich. Daher konnte in diesem Register keine Suche durchgeführt werden.

Auf eine Suche in dem Register www.clinicaltrialsregister.eu wurde verzichtet, da in dem WHO-Register ICTRP die Einträge aus www.clinicaltrialsregister.eu übernommen werden.

Es wurde jeweils nach „Dabrafenib“ und Synonymen in allen Feldern gesucht, ohne weitere Einschränkung bezüglich des Publikationsjahres oder Sprache.

Die Studienregistersuchen erfolgten am 19.04.2013, mit einer Aktualisierung am 15.07.2013.

Die Suchstrategien, Zugriffsdaten und Ergebnisse sind in Anhang 4-B dokumentiert.

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.

Es wurde eine Selektion vorgenommen, die auf den Ein- und Ausschlusskriterien, wie in Abschnitt 4.2.2 beschrieben, beruhte. Diese wurden jeweils unabhängig von zwei Personen durchgeführt. Etwaige Diskrepanzen werden 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-G):

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 des Behandlers
- 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 des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Analyse des Verzerrungspotenzials erfolgt anhand der o.g. Kriterien und Aspekte anhand der Checkliste aus Anhang 4-G.

Das Verzerrungspotential wird als relevant angesehen, wenn es nicht mehr gesichert erscheint, dass sich die betreffenden Ergebnisse bei Modifikation des potentiell verzerrenden Aspektes nicht qualitativ verändern könnten.

Studien bzw. Endpunkte mit relevantem Verzerrungspotential im Bewertungsergebnis können deshalb nicht die alleinige Grundlage für Belege des Nutzens- bzw. Zusatznutzens sein. Ob das Verzerrungspotential relevant ist, wird im Einzelfall pro Endpunkt im jeweiligen Abschnitt des Nutzendossiers und nicht im Anhang 4-G diskutiert, sofern „unklares“ oder „hohes“ Verzerrungspotential vorliegt. „Niedriges“ Verzerrungspotential wird per se als irrelevantes Verzerrungspotential eingestuft.

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)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ 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 der randomisierten kontrollierten Studie erfolgt analog den Anforderungen des CONSORT-Statements. Alle Items von 2b bis 14 werden komplett im Anhang 4-F dargestellt.

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

² 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.

³ 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.

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 Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden. 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). Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Die Studienpopulation wird durch folgende demographische und krankheitsspezifische Daten beschrieben:

- Demographie
 - Alter bei Screening, stetig und nach Altersklassen
 - Geschlecht
 - Ethnizität
- Krankheitsspezifische Daten
 - Krankheitsstadium bei Screening (TNM Staging, ECOG Performance Status)
 - Laktatdehydrogenase-Wert (LDH) bei Randomisierung
 - Viszerale Erkrankung bei Screening
 - Ausmaß der Metastasierung

Das Krankheitsstadium wird nach dem TNM (Tumor-Node-Metastasis) Staging System des American Joint Committee on Cancer (AJCC) und mittels des Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status bei Randomisierung bestimmt.

Berichtete Endpunkte:

Zur Darstellung des medizinischen Zusatznutzens werden gemäß §3 Abs. 2 und 1 5. Kap. Verfo-GBA Ergebnisse bezüglich der folgenden Endpunkte herangezogen:

- Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das progressionsfreie Überleben ist definiert als Zeit (in Monaten) zwischen der Randomisierung und dem frühesten Zeitpunkt einer Krankheitsprogression oder des Todes durch jegliche Ursache. Im Allgemeinen geht bei Patienten mit metastasiertem

Melanom dem Tod eine Progression der Erkrankung voraus. Todesfälle anderer Ursachen sollten durch die Randomisierung kein relevanter Parameter sein. Daher kann PFS primär als Morbiditätskriterium gewertet werden.

Das Studiendesign der BREAK-3-Studie inklusive der Wahl des primären Endpunkts PFS basiert auf der klinischen Aktivität der BRAF-Inhibitoren Dabrafenib und Vemurafenib, die in Phase I/II-Studien beobachtet wurde.

Für den BRAF-Inhibitor Vemurafenib (damals als PLX4032 bezeichnet) wurde in der Phase I-Studie eine Ansprechrate von 81% und ein medianes PFS von mehr als 7 Monaten (¹⁸Flaherty et al. 2010) beobachtet. In der zum Zeitpunkt der Planung der BREAK-3-Studie laufenden Phase I-Studie mit Dabrafenib lag die Ansprechrate bei etwa 70% (¹⁹Kefford et al. 2010; ²⁰Falchook et al. 2012). Die klinischen Daten deuteten zum Zeitpunkt der Konzeption der BREAK-3-Studie somit auf eine deutliche Überlegenheit von BRAF-Inhibitoren gegenüber der bisherigen Standardtherapie Dacarbazin hin, für die in verschiedenen randomisierten Studien Ansprechraten von 6-12% und ein medianes PFS von 1,5-2,8 Monaten berichtet wurden (²¹Middleton et al. 2000; ¹³Bedikian et al. 2006; ¹²McDermott et al. 2008; ²²Avril et al. 2004; ²³Schadendorf et al. 2006).

Das Design der randomisierten Phase III-Studie zum Vergleich von Dabrafenib versus Dacarbazin musste deshalb berücksichtigen, dass von den neuen BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib eine erheblich höhere Wirksamkeit zu erwarten war als von der aus den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts stammenden Standardtherapie Dacarbazin. In der etwa ein Jahr früher gestarteten Phase III-Studie zu Vemurafenib (BRIM-3), sprach das unabhängige Data and Safety Monitoring Board aufgrund der deutlichen Überlegenheit von Vemurafenib gegenüber Dacarbazin zum Zeitpunkt der Interimsanalyse die Empfehlung für ein Crossover von Dacarbazin zu Vemurafenib aus, das per Amendment ermöglicht wurde (⁷Chapman et al. 2011).

Das Design der BREAK-3-Studie wurde aufgrund der zu erwartenden starken Überlegenheit von Dabrafenib entsprechend adaptiert und mit der EMA abgestimmt. Gegenstand des Scientific Advice durch die EMA waren insbesondere die Wahl des primären Endpunkts, die Möglichkeit des unverzüglichen Crossover bei Progression nach RECIST, die 3:1-Randomisierung und die Fallzahl der Studie (²⁴GlaxoSmithKline 2010).

Die „Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man“ der EMA führt unter dem Punkt III.1.3 “Studienendpunkte” dazu Folgendes aus: “Obwohl es generell anerkannt wird, dass es das Ziel der Behandlung ist, die Lebensqualität und das Überleben zu verbessern, könne es Beschränkungen bei der Studiendurchführung unmöglich machen, diese Ziele zu erreichen. Es wird demnach anerkannt, dass Prüfer, Patienten und Ethikkommissionen z.B. die Möglichkeit eines Crossover verlangen können. Ebenfalls muss der Einsatz von Folgetherapien akzeptiert werden. Die kann die Möglichkeit einschränken, Unterschiede in der Überlebenszeit sowie in den Symptomen

zu erfassen, die durch den Krankheitsprogress verursacht werden“ (²⁵European Medicines Agency (EMA) 2013).

Statistisch-methodisch betrachtet kommt es durch das Crossover zum Confounding des Effekts auf das Gesamtüberleben, da Crossover-Patienten nicht eindeutig einer Therapie zuzuordnen sind. Der beobachtete Gesamtüberlebenseffekt bei Crossover-Patienten setzt sich aus den beiden Therapien (Dacarbazin – vor Progression, Dabrafenib – nach Progression) zusammen. Das Ausmaß des Confounding-Effekts ist abhängig vom Anteil der Patienten im Vergleichsarm, die das Crossover in Anspruch nehmen, d.h. nach Progression ebenfalls die überlegene Therapie erhalten, und dem Ausmaß des klinischen Benefits der Patienten nach Crossover, der unter anderem davon abhängt, dass die Folgetherapie nach Crossover ohne Zeitverzug ermöglicht wird. Daneben können auch Folgetherapien außerhalb der Studie (z.B. in Bezug auf die BREAK-3-Studie eine Therapie mit Vemurafenib oder Ipilimumab im Rahmen einer klinischen Studie oder eines Early Access Programms) den statistischen Vergleich hinsichtlich des Gesamtüberlebens beeinträchtigen.

Aus den beschriebenen Gründen fiel die Überlebenszeit als primärer Endpunkt für die BREAK-3-Studie aus. Das progressionsfreie Überleben hingegen wird durch Crossover und Folgetherapien nicht beeinflusst, da hier nur die Zeit bis zur Progression bzw. bis zum Crossover berücksichtigt wird. PFS stellt damit den geeigneten primären Endpunkt für die vorliegende Studie hinsichtlich der Effektivität von Dabrafenib dar.

Von den Zulassungsbehörden wird das progressionsfreie Überleben bei Berücksichtigung entsprechender Vorgaben als primärer Endpunkt für pivotale Studien in der Onkologie anerkannt (²⁶Food and Drug Administration (FDA) 2007; ²⁵European Medicines Agency (EMA) 2013). Diese regulatorischen Vorgaben zur Erhebung und Analyse der PFS-Daten, wie Definition der Intervalle der bildgebenden Untersuchungen, Auswertung nach RECIST (²⁷Eisenhauer et al. 2009) und ein unabhängiger Review wurden in der BREAK-3-Studie implementiert (zur Operationalisierung von PFS s. Tabelle 4-12: Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben“). Das Studiendesign und die Wahl von PFS als primären Endpunkt wurden vor Beginn der BREAK-3-Studie mit der EMA ausführlich diskutiert und abgestimmt (²⁴GlaxoSmithKline 2010).

Unter diesen Gegebenheiten wird von Seiten der Zulassungsbehörde eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens per se als patientenrelevanter Nutzen anerkannt (Zitat aus (²⁵European Medicines Agency (EMA) 2013): *Acceptable primary endpoints include cure rate, OS and PFS/DFS. Convincingly demonstrated favourable effects on survival are, from both a clinical and methodological perspective, the most persuasive outcome of a clinical trial. Prolonged PFS/DFS as such, however, is considered to be of benefit to the patient.*; (²⁸Chakravarty, Sridhara 2008).

Das progressionsfreie Überleben stellt dabei eine Messgröße für das klinische Behandlungsziel dar - das Verhindern der Krankheitsprogression über einen bestimmten Zeitraum. Ein vorrangiges Ziel der Therapie des Melanoms im

fortgeschrittenen/metastasierten Stadium besteht in der Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung; von einer Heilung ist in diesem Erkrankungsstadium primär nicht auszugehen.

Bei Melanom-Patienten kann es durch das Fortschreiten der Metastasierung zur Zunahme von krankheitsbedingten Symptomen, wie Schmerzen, Bewegungseinschränkungen, Übelkeit, Fatigue und Einschränkungen des Sozial- und Berufslebens kommen; damit assoziiert ist im Allgemeinen ein Verlust an Lebensqualität (²⁹Leitlinienprogramm Onkologie (Hrsg.) 2013). Daneben können im Zusammenhang mit der Diagnose des Melanoms, besonders bei Progression der Erkrankung psychische Belastungen wie Ängste und Depressionen auftreten (³⁰Kasparian et al. 2009; ³¹Sigurdardottir et al. 1993; ³²Brandberg et al. 1992). Bei Patienten mit Hirnmetastasen, welche bei mehr als 30% der Patienten im Verlauf eines metastasierten Melanoms auftreten (³³Davies et al. 2011; ³⁴Sloan et al. 2009), wird die Relevanz des Fortschreitens der Metastasierung besonders deutlich. Durch eine Krankheitsstabilisierung oder Tumorregression kann das Auftreten von für den Patienten besonders belastenden Symptomen, wie neurologische oder kognitive Ausfälle oder starke Kopfschmerzen bzw. Nebenwirkungen einer Ganzhirnbestrahlung, hinausgezögert werden (³⁵Steinbach et al. 2013). Wird durch die medikamentöse Therapie bei Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Melanom eine Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung unter Erhalt der Lebensqualität erreicht, so stellt dies damit einen unmittelbaren Nutzen für den Patienten dar, was auch von den einschlägigen Fachgesellschaften unterstrichen wurde (³⁶Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) 2010; ³⁷Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) 2013; ³⁸Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) 2012).

Durch das Hinauszögern des Fortschreitens der Erkrankung, d.h. eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, erhält der Patient zudem die Möglichkeit zu einem späteren Zeitpunkt weitere Therapien zu erhalten. Neuartige, sich unter Umständen noch in der Entwicklung befindliche Medikamente, die erst später zugelassen oder in klinischen Studien verfügbar werden, können durch den „Zeitgewinn“ somit weitere Therapieoptionen für den Patienten darstellen. Durch den Einsatz mehrerer effektiver Therapien kann in Zukunft möglicherweise eine „Chronifizierung“ der Erkrankung erreicht werden, d.h. eine Tumorkontrolle über einen langen Zeitraum, um damit die Prognose für Patienten mit metastasiertem Melanom signifikant zu verbessern. Das progressionsfreie Überleben stellt, wie das Gesamtüberleben, einen umfassenden und integrativen Endpunkt dar, der die Wirksamkeit und die Sicherheit eines Arzneimittels beinhaltet (³⁹Enzmann, Broich 2013). Der Endpunkt progressionsfreies Überleben setzt sich zusammen aus den Komponenten Progression und Tod; somit gehen auch etwaige das Leben verkürzende unerwünschte Effekte des Arzneimittels in die Beobachtung ein.

Weitere Details zur Operationalisierung des Endpunktes sind in Kapitel 4.3.1.3.1.1 beschrieben

Zusammenfassend ist PFS beim metastasierten Melanom als Zielgröße der Morbidität ein patienten-relevanter Endpunkt. Dass sich infolge der Verlängerung des PFS beim malignen Melanom auch die Überlebenszeit der Patienten verlängert, PFS also im statistischen Sinne als validierter „Surrogatendpunkt“ für die Überlebenszeit dienen kann, wird in Abschnitt 4.5.4 ausführlich dargelegt.

- Gesamtüberleben (OS)

Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeit (in Monaten) zwischen der Randomisierung und dem Zeitpunkt des Todes aus jeglicher Ursache. Dies entspricht der Definition dieses Endpunkts in den Leitlinien für onkologische Studien der Zulassungsbehörden (Definition EMA/FDA: „time from randomization to death from any cause“). Das Gesamtüberleben stellt somit eine direkte Übertragung der Mortalität auf den Zeitraum klinischer Studien dar und ist als patientenrelevanter Endpunkt unbestritten.

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wird durch das Crossover allerdings maßgeblich beeinträchtigt. Patienten, bei denen es unter Behandlung mit Dacarbazin zu einer Krankheitsprogression kam, wurde die Möglichkeit der unverzüglichen Therapiefortsetzung mit Dabrafenib gegeben. Die Fortsetzung der Therapie lag im Ermessen des Prüfarztes. Voraussetzung war, dass die Patienten in die Fortsetzung der Therapie einwilligten, die Progression gemäß RECIST v1.1 Kriterien dokumentiert war und von einem unabhängigen Review-Board bestätigt wurde. Crossover-Patienten setzten die Behandlung unter Dabrafenib fort bis zum erneuten Auftreten einer Krankheitsprogression bzw. bis zum Tod.

Die BREAK-3-Studie mit der von Beginn an implementierten Option des Crossover bot damit allen Patienten, die an der Studie teilnahmen, die Möglichkeit das mutmaßlich wirksamere Studienmedikament Dabrafenib zu erhalten. Ohne ein solches Crossover wäre die Studie aus ethischen Gründen nicht durchführbar gewesen (⁴⁰Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (Campus Kiel) 2013; ⁴¹Medizinische Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel - Ethik-Kommission 2013). Das Ziel des Crossovers ist es, eine erwartete Benachteiligung der Studienteilnehmer, die die Standardtherapie erhalten, auszugleichen. In anderen Worten, es soll möglichst verhindert werden, dass es zu Unterschieden in der Überlebenszeit kommt.

Statistisch-methodisch betrachtet, kommt es durch das Crossover zum Confounding des Effekts auf das Gesamtüberleben, da Crossover-Patienten nicht eindeutig einer Therapie zuzuordnen sind. Der beobachtete Gesamtüberlebenseffekt bei Crossover-Patienten setzt

sich aus den beiden Therapien (Dacarbazin – vor Progression, Dabrafenib – nach Progression) zusammen. Das Ausmaß des Confounding-Effekts ist insbesondere abhängig vom Anteil der Patienten im Vergleichsarm, die das Crossover in Anspruch nehmen. Da dieser Anteil bei späteren Datenschnitten ansteigt, wird die Aussagekraft von späteren Analysen des Gesamtüberlebens, trotz fortgeschrittener „Reife“ der Daten, geringer und somit schwieriger zu interpretieren.

Um das durch das Crossover bedingte Verzerrungspotential zu minimieren, wurden zahlreiche, etablierte Adjustierungsverfahren für die Analyse des Gesamtüberlebens bei der BREAK-3-Studie angewendet (s. dazu auch Kapitel 4.3.1.3.1.2). Die Ergebnisse dieser adjustierten Analysen sind allerdings nicht gleichzusetzen mit den (theoretischen) Ergebnissen einer Studie ohne Crossover. Somit sind die vorliegenden Analysen zum Gesamtüberleben als die – im Rahmen des ethisch vorgegebenen Studiendesigns – bestmögliche Annäherung an den „tatsächlichen“ Therapieeffekt zu interpretieren.

Aus den beschriebenen Gründen fiel das Gesamtüberleben als primärer Endpunkt für die BREAK-3-Studie aus. Das progressionsfreie Überleben hingegen wird durch Crossover und Folgetherapien nicht beeinflusst, da hier nur die Zeit bis zur Progression bzw. bis zum Crossover berücksichtigt wird. PFS stellt damit den geeigneten primären Endpunkt für die vorliegende Studie hinsichtlich der Effektivität von Dabrafenib dar.

- Tumoransprechen

Das Tumoransprechen, operationalisiert durch die Kenngrößen Gesamtansprechrates, Ansprechdauer und Zeit bis zum Ansprechen, wird gemäß der Definition der RECIST v1.1. Kriterien, als vollständiges (complete response, CR), oder teilweises (partial response, PR) Ansprechen des Tumors bestimmt. Das Tumoransprechen bzw. der Krankheitsprogress wird sowohl vom Prüfarzt, als auch durch unabhängige, verblindete Gutachter bestimmt.

Die Gesamtansprechrates ist definiert als der Prozentsatz der Patienten, für die ein vollständiges oder teilweises Tumoransprechen bestätigt wurde. Die Ansprechdauer (in Wochen) berechnet sich als Differenz zwischen dem ersten dokumentierten Zeichen eines Tumoransprechens und dem ersten dokumentierten Zeichen einer Krankheitsprogression. Die Zeit bis zum Ansprechen ist definiert als die Zeit (in Wochen) zwischen der Randomisierung und dem ersten dokumentierten Zeichen eines Tumoransprechens.

Eine Analyse von Bedikian et al. deutet darauf hin, dass ein vollständiges Ansprechen Surrogatcharakter für das Gesamtüberleben bei Patienten mit metastasiertem Melanom hat; es wurde ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen vollständigem Tumoransprechen und dem Gesamtüberleben beobachtet (⁴²Bedikian et al. 2011). GSK sieht den Endpunkt „Tumoransprechen“ vertreten durch die Kenngrößen Gesamtansprechrates, Ansprechdauer und Zeit bis zum Ansprechen, bei onkologischen

Erkrankungen als patientenrelevant im Sinne einer Verbesserung des Gesundheitszustands an.

Weitere Details zur Operationalisierung des Endpunktes sind in Kapitel 4.3.1.3.1.3 beschrieben.

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Entsprechend der Aussagen im IQWiG Rapid Report „Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie“ ist „[...] die gesundheitsbezogene Lebensqualität [...] ein direkt patientenrelevantes Maß für die Progression der Erkrankung.“ (⁴³Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2011) und damit für die krankheitsbedingte Morbidität. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird mittels der anerkannten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EQ5D ermittelt.

Der häufig zur Messung der Lebensqualität bei Melanompatienten eingesetzte EORTC QLQ-C30 Fragebogen (⁴⁴Cornish et al. 2009) wurde für verschiedene onkologische Indikationen validiert, so anhand von 622 Patienten mit Hals-Kopf-Tumoren (⁴⁵Bjordal et al. 2000) und 305 Patienten mit nicht resektablen Lungentumoren (⁴⁶Aaronson et al. 1993).

Beim indikationsübergreifenden EQ-5D, der aus einem auf 5 Dimensionen basierenden Index und einer visuellen Analogskala (VAS) besteht, handelt es sich um einen standardisierten Fragebogen zur patienteneigenen Beurteilung als Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (⁴⁷Rabin, de 2001). Dieses Instrument wird häufig auch bei onkologischen Studien eingesetzt und die veröffentlichten Ergebnisse dieser Studien belegen dessen Validität (⁴⁸Pickard et al. 2007).

Weitere Details zur Operationalisierung des Endpunktes sind in Kapitel 4.3.1.3.1.4 beschrieben.

- Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse bilden therapiebedingte Beschwerden und Komplikationen als einen Teil der bewertungsrelevanten Morbidität ab und haben damit eine direkte Patientenrelevanz. Dies gilt insbesondere für unerwünschte Ereignisse höherer Schweregrade (z.B. nach National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse die zum Tod oder zum Therapieabbruch führen.

Weitere Details zur Operationalisierung des Endpunktes sind in Kapitel 4.3.1.3.1.5 beschrieben.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern die vorliegenden Studien dazu geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst werden. Dabei sollen verschiedene Studientypen

nicht in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. 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 Effekten⁴ erfolgen. In 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 anhand des Odds Ratio 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 verwendet⁵ 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 Heterogenität⁶ 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) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe 4.2.5.5).

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

Da bei der Suche nach Studien für diese Nutzenbewertung nur eine Studie identifiziert wurde, entfällt die Durchführung von Meta-Analysen.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden, wenn sich die Studien bezüglich dieser Faktoren unterscheiden. 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.

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

⁵ 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.

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

Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

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.

Da nur eine randomisierte kontrollierte Studie für diese Nutzenbewertung identifiziert wurde, entfällt die Durchführung von studienübergreifenden Sensitivitätsanalysen.

Im Rahmen der Studiauswertung der identifizierten Studie wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

Progressionsfreies Überleben

A priori geplante Sensitivitätsanalysen:

1. Wiederholung der primären Analyse, wobei Patienten mit symptomatischem Progress als Patienten mit PFS Ereignis gezählt werden und nicht zum Zeitpunkt des symptomatischen Progresses zensiert werden.
2. Wiederholung der primären Analyse, wobei der erweiterte loss to-Follow-up (zwei oder mehr geplante Visiten wurden nicht durchgeführt oder sind nicht auswertbar) oder der Beginn einer neuen Krebstherapie für die Zensierung der Patienten nicht berücksichtigt wird. Das bedeutet, dass Patienten ohne Progress zu ihrem letzten dokumentierten Zeitpunkt, unabhängig von einem erweiterten loss to-Follow-up oder dem Beginn der neuen Krebstherapie, zensiert werden.
3. Durchführung einer adjustierten Cox Regression mit schrittweiser Selektion der Covariaten, wobei die Behandlung und das Krankheitsstadium bei Screening als feste Covariaten im Modell behalten enthalten sind. Die Faktoren Alter, Geschlecht, Viszerale Erkrankung bei Screening, Laktatdehydrogenase-Wert (LDH) bei Randomisierung, Krankheitsstadium bei Screening (ECOG) und Ausmaß der Metastasierung wurden als mögliche prognostische Faktoren in dem Modell berücksichtigt. Das Signifikanzniveau für den Ein- und Ausschluss der Covariaten wurde auf 0,05 festgelegt.

Post-hoc durchgeführte Sensitivitätsanalysen:

1. Durchführung einer post-hoc Analyse analog zur primären Auswertung, basierend auf den geplanten Visitenzeitpunkten. Dabei wurde das Datum einer Progression, sofern sie innerhalb des im Protokoll definierten Zeitfensters für eine geplante Visite liegt, auf den entsprechenden Visitenzeitpunkt gesetzt. Progressionen die außerhalb der geplanten Visitenzeitfenster liegen, wurden auf das Datum der nächsten geplanten

Visite gesetzt. Für die Zeitpunkte der Zensierungen wurde, sofern sie im vordefinierten Zeitfenster einer geplanten Visite liegen, analog verfahren. Lag der Zeitpunkt der Zensierung außerhalb der geplanten Visitenzeitfenster, wurde das tatsächliche Datum der Zensierung verwendet.

2. Aufgrund von Behördenforderungen wurde die Auswertung des Endpunktes progressionsfreies Überleben mit aktuelleren Daten, basierend auf einem späteren Datenschnitt, dem 25 Juni 2012, wiederholt.

Gesamtüberleben

A priori geplante Sensitivitätsanalysen:

1. Durchführung einer adjustierten Cox Regression mit schrittweiser Selektion der Covariaten, wobei die Behandlung und das Krankheitsstadium bei Screening als feste Covariaten im Modell behalten enthalten sind. Die Faktoren Alter, Geschlecht, Visceral Disease bei Screening, Laktatdehydrogenase-Wert (LDH) bei Randomisierung, Krankheitsstadium bei Screening (ECOG) und Anzahl der Metastasen wurden als mögliche prognostische Faktoren in dem Modell berücksichtigt. Das Signifikanzniveau für den Ein- und Ausschluss der Covariaten wurde auf 0,05 festgelegt.
2. Durch den nach Progress im Studienprotokoll erlaubten Wechsel von der Vergleichstherapie zur Therapie mit dem zu untersuchenden Wirkstoff werden in der Gruppe der Vergleichstherapie deutlich verlängerte Überlebenszeiten erwartet. Zur Untersuchung dieses Crossover Effektes auf das Gesamtüberleben wurden verschiedene, im Statistical Analysis Plan (SAP) beschriebene Sensitivitätsanalysen zur Adjustierung des Crossover Effektes durchgeführt.

Berechnung von Hazard-Ratios für den Behandlungseffekt mit:

- Zensierung der Cross-over Patienten zum Zeitpunkt des Cross-over.
- Analysen mit Inverse Probability of Censoring Weights (IPCW) (⁴⁹Cole, Hernan 2008; ⁵⁰Hernan et al. 2006).
- Analysen mit Rank-Preserving Structural Failure Time Models (RPSFTM) (⁵¹Robins, Tsiatis 1991).

Post-hoc durchgeführte Sensitivitätsanalysen:

1. Die Auswertung des Endpunktes Gesamtüberleben wurde mit aktuelleren Daten, basierend auf späteren Datenschnitten, dem 25 Juni 2012 und dem 18 Dezember 2012, wiederholt.
2. Die a priori geplanten Auswertungen zur Untersuchung des Cross-over Effektes wurden post-hoc erweitert und als eigenständige Auswertungen, außerhalb des Studienberichts, durchgeführt und berichtet (⁵²Latimer, Abrams 2013). Folgende Auswertungen wurden durchgeführt:

- Zensierung der Crossover Patienten zum Zeitpunkt des Crossover.
- Ausschluss der Crossover Patienten zum Zeitpunkt des Crossover.
- Verwendung der Behandlung bzw. eines Crossover Indikators als zeitabhängige Covariate.
- Analysen mit Inverse Probability of Censoring Weights (IPCW)
- Analysen mit Rank-Preserving Structural Failure Time Models (RPSFTM) unter Verwendung unterschiedlicher Ansätze (“On treatment”, “Treatment group”, “On treatment observed”) für das Cross-over Modell (⁵²Latimer, Abrams 2013).
- Analysen mit Iterative Parameter Estimation (IPE) Prozeduren unter Verwendung unterschiedlicher Ansätze (“On treatment”, “Treatment group”, “On treatment observed”) für das Cross-over Modell (⁵²Latimer, Abrams 2013).

Tumoransprechen

A priori geplante Sensitivitätsanalysen:

1. Die Auswertung der Gesamtansprechrates wird getrennt nach Krankheitsstadium bei Baseline (Stadium: nicht resezierbar III, IV M1a, IV M1b; oder Stadium: IV M1c), sowohl für das vom Prüfarzt bestimmte Tumoransprechen, als auch für das durch unabhängige, verblindete Gutachter bestimmte Tumoransprechen, durchgeführt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Post-hoc durchgeführte Sensitivitätsanalysen:

1. Die Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, ermittelt mit dem EORTC QLQ-C30 Fragebogen, sowie dem EQ5D Fragebogen mit zugehöriger VAS Skala, wurde mit aktuelleren Daten, basierend auf dem späteren Daten Cut-off Zeitpunkt 25 Juni 2012, wiederholt.

Die Konsistenz der Studienergebnisse wird zusätzlich mittels Subgruppenanalysen untersucht (siehe folgender Abschnitt).

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 sollten, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. -stadium

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte 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. 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.

Alle möglichen Effektmodifikatoren leiten sich aus den in Abschnitt 4.2.5.2 dargestellten Patientencharakteristika und möglichen prognostischen Faktoren für Melanom Patienten (⁵³Korn et al. 2008; ⁵⁴Manola et al. 2000) ab.

Um mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen aufzudecken, wurden folgende prognostischen Faktoren, die für Sensitivitäts- oder Subgruppenanalysen in Frage kamen, im Analyseplan aufgeführt:

- Krankheitsstadium bei Screening (Stadium: nicht resezierbar III, IV M1a, IV M1b; Stadium: IV M1c)
- Krankheitsschwere (ECOG PS) bei Screening (PS =0; PS ≥1)
- Laktatdehydrogenase-Wert (LDH) bei Baseline (≤ obere Grenze des Normbereiches (normal); > obere Grenze des Normbereiches (erhöht))

- Viszerale Erkrankung bei Baseline (Ja; Nein)
- Ausmaß der Metastasierung (<3; ≥3 Lokalisationen)
- Geschlecht (weiblich; männlich)
- Alter bei Screening in Altersklassen (<65 Jahre; ≥65 Jahre)
- Hirnmetastasen in der Vorgeschichte (Ja; Nein)

Für die Wirksamkeitsparameter PFS, OS und die Gesamtansprechrates wurden folgende Subgruppen a priori im Analyseplan bestimmt, falls die entsprechenden Subgruppen eine adäquate Fallzahl aufweisen:

- Geschlecht (weiblich; männlich)
- Alter bei Screening in Altersklassen (<65Jahre; ≥65Jahre)
- Krankheitsstadium bei Baseline
(Stadium: nicht resezierbar III, IVM1a, IVM1b; Stadium: IVM1c)
- Krankheitsstadium bei Baseline (nicht resezierbar III; IV M1a; IV M1b; IV M1c)
- Alter bei Screening in Altersklassen
(≤40 Jahre; 41-54 Jahre; 55-64 Jahre; 65-74 Jahre; ≥75 Jahre)
- Ethnizität (Weiß; Afroamerikaner/Afrikaner; Asiate; Andere)
- Hirnmetastasen in der Vorgeschichte (Ja; Nein)

Bei der Beschreibung der Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen in den Studiendokumenten wurden die unterschiedlichen Zeitpunkte der Beurteilung des Krankheitsstadiums, bei Screening und bei Baseline, nicht durchgehend konsistent verwendet. Für die Stratifizierung und als Faktor für die Sensitivitätsanalysen mittels adjustierter Cox Regression wurde immer das Krankheitsstadium bei Screening herangezogen. Für alle Subgruppenanalysen, den a priori geplanten und für den Studienbericht durchgeführten, sowie den zusätzlich durchgeführten, wurde ausschließlich das Krankheitsstadium bei Baseline verwendet.

Für PFS und OS tatsächlich für den Studienbericht ausgewertet und in Kapitel 4.3.1.3.2 dargestellt wurden folgende a priori bestimmten Subgruppen bzw. Effektmodifikatoren:

- Alter bei Screening in Altersklassen (<65 Jahre; ≥65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich; männlich)
- Krankheitsstadium bei Baseline (Stadium: nicht resezierbar III, IV M1a, IV M1b; Stadium: IV M1c)
- Krankheitsschwere (ECOG PS) bei Screening (PS =0; PS ≥1)
- Laktatdehydrogenase-Wert (LDH) bei Baseline (≤ obere Grenze des Normbereiches (normal); > obere Grenze des Normbereiches (erhöht))

- Ausmaß der Metastasierung (<3; ≥3 Lokalisationen)
- Viszerale Erkrankung bei Screening (Ja; Nein)

Zusätzlich und nicht vorab geplant wurde die Population der Patienten >75 Jahre für OS ausgewertet.

Für die Gesamtansprechraten wurden folgende a priori bestimmten Subgruppen ausgewertet:

- Alter bei Screening in Altersklassen (<65 Jahre; ≥65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich; männlich)
- Krankheitsstadium bei Baseline (Stadium: nicht resezierbar III, IVM1a, IVM1b; Stadium: IVM1c)

Für die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse, Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse und Todesfälle waren folgende Subgruppen geplant:

- Geschlecht (weiblich; männlich)
- Ethnizität (Weiß; Afroamerikaner/Afrikaner; Asiate; Andere)
- Alter bei Screening in Altersklassen (<65 Jahre; ≥65 Jahre)
- Alter bei Screening (Patienten >75 Jahre)
- Alter bei Screening in Altersklassen (<65 Jahre; 65-74 Jahre; 75-84 Jahre; ≥85 Jahre)

Tatsächlich im Studienbericht ausgewertet und in Kapitel 4.3.1.3.2 ausführlich dargestellt werden folgende a priori bestimmten Subgruppen bzw. Effektmodifikatoren:

- Geschlecht (weiblich; männlich)
- Alter bei Screening in Altersklassen (<65 Jahre; ≥65 Jahre)

sowie zusätzlich:

- Krankheitsstadium bei Baseline (Stadium: nicht resezierbar III, IVM1a, IVM1b; Stadium: IVM1c)

für die Endpunkte Unerwünschte Ereignisse, Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse und zusätzlich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥3.

Für die Subgruppen

- Alter bei Screening (Patienten >75 Jahre)

- Alter bei Screening in Altersklassen (<65 Jahre; 65-74 Jahre; 75-84 Jahre; ≥85 Jahre),

sowie für alle geplanten Subgruppenanalysen für den Endpunkt Todesfälle, werden die im Studienbericht enthaltenen Auswertungen in Kapitel 4.3.1.3.6 zusammenfassend dargestellt.

Für den Studienbericht nicht ausgewertet wurden die im Analyseplan geplanten Subgruppen:

- Ethnizität: Weiß; Afroamerikaner/Afrikaner; Asiate; Andere
- Hirnmetastasen in der Vorgeschichte: Ja; Nein
- Krankheitsstadium bei Baseline (nicht resezierbar III; IV M1a; IV M1b; IV M1c)
- Alter bei Screening in Altersklassen (≤40 Jahre; 41-54 Jahre; 55-64 Jahre; 65-74 Jahre; ≥75 Jahre).

Die Subgruppen bezüglich Hirnmetastasen in der Vorgeschichte, sowie Ethnizität konnten wegen zu geringen Fallzahlen nicht sinnvoll untersucht werden. Insgesamt gab es nur 6 Patienten mit Hirnmetastasen in der Vorgeschichte (4 Patienten bei Dabrafenib und 2 bei Dacarbazin), und alle eingeschlossenen Patienten waren weiß, davon waren nur 7 Patienten (3%), die alle mit Dabrafenib behandelt wurden, lateinamerikanischer Abstammung.

Für den möglichen Effektmodifikator Alter wurde nur die Subgruppe mit den zwei Kategorien „<65 Jahre“ und „≥65 Jahre“ ausgewertet. Es wurde für die Endpunkte OS, Gesamtansprechrate und PFS im Einklang mit dem „Reporting and Analysis Plan“ (Kapitel 11.3.5) der BREAK3-Studie (⁵⁵GlaxoSmithKline Group 2011) darauf verzichtet, weitere Subgruppenanalysen für zusätzliche Altersklassen (≤40 Jahre; 41-54 Jahre; 55-64 Jahre; 65-74 Jahre; ≥75 Jahre) durchzuführen, da die resultierenden Fallzahlen zu klein waren und da die vorliegenden und durchgeführten Subgruppenanalysen mit den zwei Kategorien („<65 Jahre“ und „≥65 Jahre“) als ausreichend betrachtet wurden, um den Stellenwert des möglichen Effektmodifikators Alter zu beurteilen.

Für den möglichen Effektmodifikator Krankheitsstadium wurde im Einklang mit dem „Reporting and Analysis Plan“ (Kapitel 11.3.5) der BREAK3-Studie (⁵⁵GlaxoSmithKline Group 2011) nur die Kategorisierung mit 2 Kategorien (Stadium: nicht resezierbar III, IV M1a, IV M1b und Stadium: IV M1c), für die Subgruppenanalysen der Endpunkte OS, PFS und Gesamtansprechrate durchgeführt, da die resultierenden Fallzahlen für eine Auswertung in vier Subgruppen zu klein waren und die vorliegenden und durchgeführten Subgruppenanalysen mit den beiden Kategorien als ausreichend betrachtet wurden, um den Stellenwert des möglichen Effektmodifikators „Krankheitsstadium“ zu beurteilen.

Entsprechend der Vorgaben für diesen Abschnitt werden die Effektmodifikatoren Alter, Geschlecht sowie verschiedene Kriterien für die Krankheitsschwere/-stadium berücksichtigt.

Der Effektmodifikator Krankheitsstadium wird mit der Klassifikation von Lymphknotenbefall und Metastasierung bei Baseline (nicht resezierbares Stadium III, IV M1a, IV M1b, oder

Stadium IV M1c) operationalisiert. Das Krankheitsstadium "nicht resezierbar III" wurde dabei in den Studiendokumenten teilweise auch mit "IIIc" bezeichnet. Beide Bezeichnungen wurden dort synonym verwendet und beschreiben die identische Patientengruppe.

Weiter wird das Ausmaß der Metastasierung als Maß für das Krankheitsstadium betrachtet und mit den Kategorien <3 Lokalisationen und ≥ 3 Lokalisationen operationalisiert.

Die Krankheitsschwere wird mittels des Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status bei Screening gemessen (⁵⁶Oken et al. 1982). Die Differenzierung erfolgt nach den Stadien 0 und ≥ 1 .

Eine Erhöhung des Laktatdehydrogenasespiegels (LDH) wurde als negativer prognostischer Faktor für das Überleben bei Melanomerkkrankungen identifiziert. Die Differenzierung erfolgt nach „normal“ bzw. „erhöht“ (⁵⁷Balch et al. 2009).

Die Darstellung erfolgt wie in den Vorgaben beschrieben, deskriptiv und zusammen mit den nicht a priori geplanten Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder Interaktionstermen aus Regressionsanalysen.

Diese Subgruppenanalysen decken die vorgeschriebenen Faktoren, Geschlecht, Alter und Krankheitsschwere umfassend ab.

Für den Endpunkt „Lebensqualität“ (EORTC QLQ C30, EQ-5D) waren im Analyseplan keine Subgruppenanalysen geplant. Für diesen patientenrelevanten Endpunkt wurde die Veränderung von Baseline bis Woche 15 für die Gesamtlebensqualität (EORTC-QLQ-C30), den EQ5D Utility Score und den EQ5D VAS Score für folgende Subgruppen deskriptiv ausgewertet:

- Geschlecht (weiblich; männlich)
- Alter bei Screening in Altersklassen (<65 Jahre; ≥ 65 Jahre)
- Krankheitsstadium bei Baseline (Stadium: nicht resezierbar III, IVM1a, IVM1b; Stadium: IVM1c)

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 möglich⁷. 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-

⁷ 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.

Comparison(MTC)-Meta-Analysen⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

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 ist¹¹.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

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

- *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.*

Es wird kein indirekter Vergleich von Dabrafenib zu der vom G-BA festgelegten ZVT (Dacarbazin) durchgeführt, da eine direkte klinische Vergleichsstudie vorliegt.

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

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

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

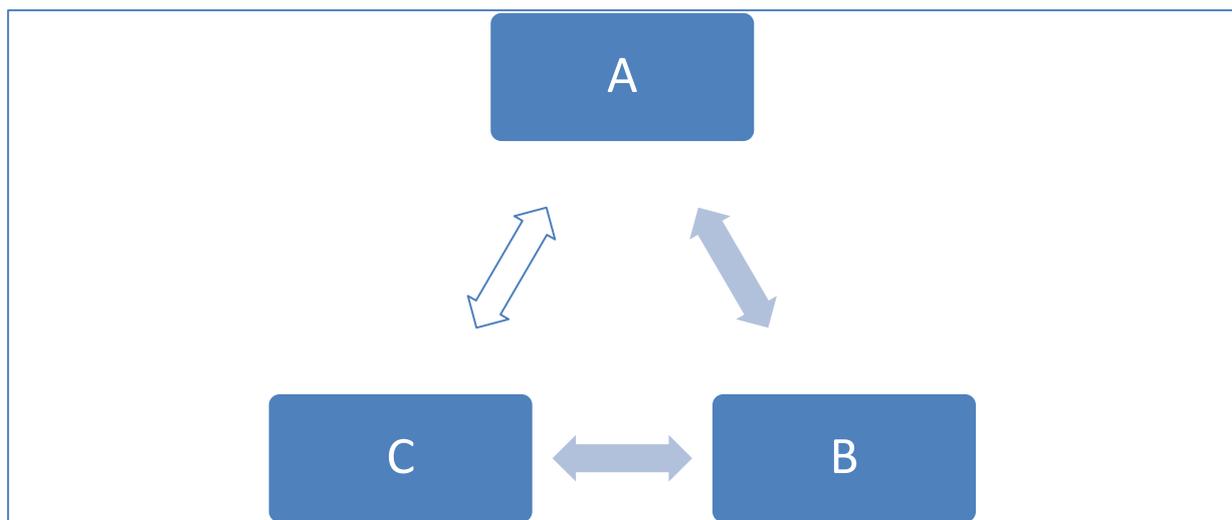
¹¹ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. *Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹² 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.

Allerdings wird in Kapitel 4.3.2.3 ein indirekter Vergleich von Dabrafenib zu Vemurafenib aufgeführt, um Dabrafenib innerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets, in dem, wie in Modul 3 dargelegt, die Substanzklasse der BRAF-Inhibitoren den neuen Standard darstellt, einzuordnen.

Methodik des adjustierten indirekten Vergleiches:

Für die identifizierten Studien zum adjustierten indirekten Vergleich von Dabrafenib und Vemurafenib wurden Netzwerkdiagramme für jeden Endpunkt erstellt, um mögliche indirekte Vergleich zu identifizieren. Der adjustierte indirekte Vergleich (indirect treatment comparison, ITC) wurde nach der Methodik von Bucher et al. durchgeführt (⁵⁸Bucher et al. 1997). Dies beruht auf der Annahme, dass der Logarithmus der Effektgröße von Medikament A vs. C gleich der Differenz der Logarithmen der Effekte zwischen A vs. B und B vs. C ist (siehe Abbildung 4-1) Dies gilt gleichermaßen für dichotome Variable, bei denen relative Risiken (RR) als Effektmaß verwendet werden, wie für stetige Variable, bei denen das Hazard Ratio (HR) verwendet wird. Die Basisannahme des Modells von Bucher et al. ist, dass die relative Effektivität einer Behandlung in allen Studien des adjustierten indirekten Vergleiches identisch ist.



Dunkle Pfeile: Direkter Vergleich, heller Pfeil: indirekter Vergleich

Abbildung 4-1: Schematische Präsentation eines adjustierten indirekten Vergleichs

Die Effektgröße (effect size, ES) A vs. C wird wie folgt bestimmt aus den Effektgrößen von A vs. B und B vs. C:

Die Varianz der Effektgröße A vs. C ist.

Der Standardfehler (standard error, SE) wurde berechnet als:

Das Konfidenzintervall (confidence interval, CI) des Schätzers der Effektgröße A vs. C ist:

$$CI_{low_{AC}} = \ln(ES_{AC}) - 1.96 \times SE_{AC}$$

$$CI_{high_{AC}} = \ln(ES_{AC}) + 1.96 \times SE_{AC}$$

Für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Dabrafenib und Vemurafenib ergab sich für alle möglichen Endpunkte folgendes Netzwerkdiagramm mit dem gemeinsamen Brückenkomparator Dacarbazin (DTIC) (Abbildung 4-2):



Erläuterung bid: zweimal täglich; DTIC: Dacarbazin; q3w: alle 3 Wochen

Abbildung 4-2: Netzwerkdiagramm für den Vergleich von Dabrafenib und Vemurafenib

Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche

Aufgrund der Einfachheit des Netzwerkes und der Tatsache, dass dem indirekten Vergleich keine Meta-Analysen vorgeschaltet waren, wurde keine Prüfung der Homogenität der Ergebnisse (direkte paarweise Vergleiche) durchgeführt.

Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche

Eine Prüfung auf Konsistenz der Ergebnisse im Netzwerk wurde nicht durchgeführt, da keine direkten Vergleiche zwischen Dabrafenib und Vemurafenib vorlagen, die für eine Konsistenzprüfung herangezogen werden könnten

Code des Computerprogramms

Der Code des Computerprogramms ist in Modul 5 hinterlegt (⁵⁹GlaxoSmithKline 2013). Der Code wurde für alle durchgeführten indirekten Vergleiche angewendet (⁶⁰GlaxoSmithKline 2013).

Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

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 (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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war.

Von den randomisierten kontrollierten Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden, sollen die Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle randomisierten kontrollierten Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

Benennen Sie nur randomisierte, kontrollierte Studien, 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“, Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
BRF113683 (BREAK-3)	Ja	laufend	Beginn: Dezember 2010 Datenschnitte: 19. Dez. 2011 25. Juni 2012 18. Dez. 2012	Dabrafenib vs. Dacarbazin
BRF113220 Part C	Nein	laufend	Beginn: Dezember 2010 Datenschnitt: 31. Mai 2012	Dabrafenib + Trametinib vs. Dabrafenib
MEK115306 (COMBI-d)	Nein	laufend	Beginn: Mai 2012 Datenschnitt: nicht zutreffend	Dabrafenib + Trametinib vs. Dabrafenib + Placebo
MEK116513 (COMBI-v)	Nein	laufend	Beginn: Mai 2012 Datenschnitt: nicht zutreffend	Dabrafenib + Trametinib vs. Vemurafenib
Die Rekrutierung der Studie BREAK-3 ist abgeschlossen und die Studie ist hinsichtlich des primären Endpunktes (PFS) ebenfalls abgeschlossen. Es erfolgt eine Nachbeobachtung der randomisierten Patienten und eine abschließende Auswertung sobald 70% der Patienten verstorben oder lost-to follow-up sind				

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

Der Studienstatus ist abgebildet zum 15.07.2013.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
BRF113220 – Part C	Studie beinhaltet keinen Vergleich zur zVT Dacarbazin
MEK115306 (COMBI-d)	Studie beinhaltet keinen Vergleich zur zVT Dacarbazin; Studienergebnisse liegen noch nicht vor
MEK116513 (COMBI-v)	Studie beinhaltet keinen Vergleich zur zVT Dacarbazin; Studienergebnisse liegen noch nicht vor

In den Studien BRF113220 (Part C), MEK115306 und MEK116513 wird jeweils die Kombinationstherapie aus Dabrafenib und Trametinib mit der Monotherapie mit einem BRAF-Inhibitor (Dabrafenib bzw. Vemurafenib) untersucht, so dass diese Studien für den Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin nicht herangezogen werden können. In den Studien MEK115306 und MEK116513 wurde die Zahl der Ereignisse für die primäre Auswertung noch nicht erreicht, so dass Studienbericht oder Publikation noch nicht vorliegen.

Stellen Sie die abgebrochenen und laufenden Studien, die nicht in die Bewertung eingehen, in Anhang 4-D und Anhang 4-E dar.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis dieser Recherche. 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 Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

Falls die Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemeinsam mit der Recherche zu einer anderen Fragestellung (z. B. zu indirekten Vergleichen) durchgeführt wurde, unterteilen Sie die Angaben zu relevanten Treffern und Studien entsprechend diesen Fragestellungen.

[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 der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Das zu bewertende Arzneimittel ist ein neuer Wirkstoff. Die weltweit erste Zulassung wurde am 29.05.2013 von der FDA (vgl. Modul 2) erteilt. Gemäß den Vorgaben zur Erstellung des Dossiers zum Punkt 4.2.3.2 entfällt die bibliografische Literaturrecherche.

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 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[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 4-5: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. ^b)
BRF113683 (BREAK-3)	clinicaltrials.gov (⁶¹ ClinicalTrials.gov 2010),	ja	n.d.
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.			

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 für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Datenquellen. 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 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
-	-	-	-	-	-	-
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
BRF113683 (BREAK-3)	ja	ja	nein	ja (⁶² GlaxoSmithKline Group 2012)	ja NCT01227889 (⁶¹ ClinicalTrials.gov 2010)	Ja (⁵ Hauschild et al. 2012)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.						
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.						
c: 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-F zu hinterlegen.

Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/Crossover 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
BRF113683 (BREAK-3)	Phase III, offene, randomisierte, parallele, prospektive, multizentrische Studie. Die Analyse des primären Endpunktes erfolgte verblindet.	Erwachsene (≥18 Jahre). Messbare Läsion (RECIST v1.1 Kriterien). Histologisch gesichertes, fortgeschrittenes (nicht resezierbares Stadium III) oder metastasiertes (Stadium IV) BRAF- V600E Mutation positives Melanom. ECOG Performance- Status 0-1. Keine Vorbehandlung für fortgeschrittene/metasta- sierte Erkrankung (außer IL-2).	Dabrafenib (n=187). Dacarbazin (n=63).	Aktiv, keine Patientenrekrutierung. Keine zeitlich definierte primäre Studiendauer. Datenschnitt für den primären Endpunkt PFS bei Auftreten von 102 Ereignissen und dem Einschluss von allen Patienten. Möglichkeit einer Crossover-Behand- lungsphase für Pa- tienten im Dacarbazin- Behandlungsarm mit Krankheitsprogression. Nachbeobachtungs- phase für alle Patienten nach Studienabbruch um Daten zu weiteren Krebstherapien, Tod und Progression zu gewinnen.	Multizentrische Studie. 70 Studienzentren in 12 Ländern: Australien (4 Zentren), Kanada (5), Frankreich (8), Deutschland (15), Ungarn (2), Irland (2), Italien (7), Niederlande (1), Polen (4), Russische Föderation (5), Spanien (9), USA (8). Randomisierung der Patienten: 23. Dez. 2010 – 01. Sept. 2011. Datum des primären klinischen Datenschnitts: 19 Dez. 2011. Nachbeobachtung alle 12 Wochen bis zum Studienende oder Tod.	<u>Primärer Endpunkt:</u> Progressionsfreies Überleben. <u>Sekundärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben. <u>Weitere sekundäre Endpunkte</u> Tumoransprechen; Unerwünschte Ereignisse; Patientenrelevante Lebensqualität.

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

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Dabrafenib	Dacarbazin	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
BRF113683 (BREAK-3)	150 mg BID; oral Kontinuierliche, regelmäßige Verab- reichung alle 12 Stunden. Verabreichung bis zur Krankheitsprogression, Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen, Studienabbruch oder Tod.	1.000 mg/m ² ; i.v. Verabreichung alle drei Wochen. Verabreichung bis Krankheitsprogression, Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen, Studienabbruch oder Tod.	Dosisreduktion unter Berücksichtigung präspezifizierter Kriterien für Dabrafenib und Dacarbazin. Crossover von Patienten im Dacarbazin- Behandlungsarm in den Dabrafenib- Behandlungsarm bei Auftreten einer Krankheitsprogression unter Berücksichtigung von präspezifizierten Kriterien. Die Crossover Kriterien waren bereits zum Beginn der Studie präspezifiziert.

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter		Geschlecht		Frühere Therapien	
		(Jahre)	Männlich (%)	Weiblich (%)	Ja (%)	Nein (%)	
BRF113683 (BREAK-3)							
Dabrafenib	187	53,0 ¹ (22-93) ²	112 (60)	75 (40)	181 (97) ³	6 (3) ³	
Dacarbazin	63	50,0 ¹ (21-82) ²	37 (59)	26 (41)	62 (98) ³	1 (2) ³	

Studie Gruppe	N	Performance Status (ECOG)			Metastasierung		
		0 (%)	≥1 (%)	nicht resezierbar III. M0 (%)	M1a (%)	M1b (%)	M1c (%)
BRF113683 (BREAK-3)							
Dabrafenib	187	124 (66)	62 (33)	6 (3) ⁴	23 (12)	34 (18)	124 (66)
Dacarbazin	63	44 (70)	16 (25)	1 (2) ⁴	10 (16)	12 (19)	40 (63)

Studie Gruppe	N	Tumor Stadium		LDH	
		III (%)	IV (%)	>ULN (%)	≤ULN (%)
BRF113683 (BREAK-3)					
Dabrafenib	187	7 (4)	180 (96)	67 (36)	119 (64)
Dacarbazin	63	4 (6)	59 (94)	19 (30)	43 (68)

¹ = Median; ² = (Minimum-Maximum); ³ = jegliche Therapie (Radiotherapie, Immuntherapie, adjuvante biologische Therapie, adjuvante Chemotherapie); ⁴ entspricht M0

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

Gemäß Fachinformation ist Dacarbazin in einer Dosierung von 850 mg/m² an Tag 1 bzw. 200-250 mg/m² über 5 Tage alle 3 Wochen zu verabreichen (⁶³Fachinformation Dacarbazin Lipomed 2010; ⁶⁴Fachinformation Detimedac 2010). Die in der Studie eingesetzte Dacarbazin-Dosis von 1000 mg/m² q3w liegt im Dosisbereich, der in der aktuellen S3-Leitlinie empfohlen wird (²⁹Leitlinienprogramm Onkologie (Hrsg.) 2013) und wurde als Standardvergleichstherapie in einer Vielzahl von klinischen Studien eingesetzt (⁹Patel et al. 2011; ⁶Hersh et al. 2012; ⁷Chapman et al. 2011; ¹³Bedikian et al. 2006; ¹¹Kefford et al. 2010; ¹²McDermott et al. 2008).

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
BRF113683 (BREAK-3)	ja	ja	nein	nein	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie BRF113683 (BREAK-3) ist eine randomisierte, nicht verblindete Studie. Die Zuteilung zur Therapie mit Dabrafenib bzw. Dacarbazin erfolgte über ein zentrales Randomisierungsverfahren mittels RAMOS, einem interaktiven Spracherkennungssystem (interactive voice recognition system).

Es handelt sich um eine offene (open-label) Studie. Aus folgenden Gründen wurde kein verblindetes Studiendesign gewählt:

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

- Die unterschiedlichen Darreichungsformen von Dabrafenib und Dacarbazin (oral vs. intravenös) hätten den Einsatz von double-dummy Placebos erforderlich gemacht, was für die Patienten als nicht zumutbar erachtet wurde (²⁴GlaxoSmithKline 2010).
- Die charakteristischen Nebenwirkungsprofile von Dabrafenib und Dacarbazin erlauben keine zuverlässige Verblindung der Patienten unter Therapie (Verweis auf Safety-Kapitel – 4.3.1.3.1.5).

Die Erhebung des primären Wirksamkeitsendpunkts progressionsfreies Überleben erfolgte zusätzlich zur Bewertung durch den Prüfarzt durch ein verblindetes und unabhängiges Datenreview-Komitee, das keine Kenntnis über die Zuordnung der Studienmedikation hatte.

Weitere Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor, so dass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „niedrig“ bewertet wird.

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.

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> RCT

Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamt- überleben	Progressions- freies Überleben	Tumor- ansprechen („Gesamtansp rechraterate“, „Ansprech- dauer“, „Zeit bis zum Ansprechen“)	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse
BRF113683 (BREAK-3)	ja	ja	ja	ja	ja

4.3.1.3.1.1 Progressionsfreies Überleben – 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
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-12: Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben“

Studie	Operationalisierung
BRF113683 (BREAK-3)	<p>Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt einer Krankheitsprogression oder des Todes – je nachdem, welches Ereignis früher eintrat. Alle Todesfälle wurden eingeschlossen, unabhängig von der Ursache.</p> <p>Für verstorbene Patienten, die nach Randomisierung keine Krankheitsprogression aufwiesen, wurde somit das Datum des Todes als Ereignis gewertet.</p> <p>Die Feststellung einer Krankheitsprogression erfolgte auf der Basis radiographischer oder photographischer Evidenz und der Einschätzung durch den Prüfarzt unter Berücksichtigung der RECIST v1.1. Kriterien. Der Progressionszeitpunkt wurde vom Prüfarzt bestimmt und zusätzlich durch unabhängige Gutachter auf der Basis von verblindeten Daten verifiziert und ergänzend in einer zweiten, unabhängigen Analyse berücksichtigt.</p> <p>Die Analyse des primären Endpunkts „Progressionsfreies Überleben“ erfolgte für die ITT Population. Die primäre Analyse des Progressionsfreien Überlebens war ein Vergleich von zwei Behandlungsgruppen mittels eines stratifizierten Log-Rank Tests. Stratifikationsvariable war das Krankheitsstadium (nicht resezierbares Stadium III+IV M1a +IV M1b versus IV M1c) zum Screeningzeitpunkt. Das Hazard Ratio wurde nach der Methode von Pike (⁶⁵Berry et al. 1991) geschätzt, zusammen mit einem zweiseitigen 95% Konfidenzintervall. Ebenfalls wurde die Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod durch folgende statistische Maßzahlen, jeweils inklusive eines zweiseitigen 95% Konfidenzintervalls geschätzt: Median, unteres und oberes Quartil.</p> <p>Alle durchgeführten Analysen zum Progressionsfreien Überleben wurden zweimal durchgeführt: für die Progressionsdaten auf Basis der Beurteilung durch den Prüfarzt und auf Basis der Beurteilung durch das unabhängige und verblindete Expertenreview.</p> <p>Ergänzend wurde das Progressionsfreie Überleben für die Crossover Population bestimmt, definiert als das Zeitintervall zwischen der ersten Verabreichung von Dabrafenib und dem frühesten Auftreten einer erneuten Krankheitsprogression oder Tod (PFS2). Alle Todesfälle wurden eingeschlossen, unabhängig von der Ursache. Die Feststellung einer Krankheitsprogression erfolgte auf der Basis radiographischer oder photographischer Evidenz.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Progressionsfreies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BRF113683 (BREAK-3)	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die Auswertung des primären Endpunktes PFS in der Studie BRF113683 wurde ein Verblindungsplan für das Datenmanagement (Data Management Study Plan) umgesetzt. Das Studienteam verblieb für die Analyse der Wirksamkeitsdaten verblindet. Jede durchgeführte Analyse unter Beteiligung des Studienteams erfolgte unter Anwendung von zufällig generierten Patientenidentifikationsnummern, um eine mögliche Identifikation der Patienten und Zuordnung der Studienmedikation zu verhindern. Weiterhin wurde eine ergänzende verblindete Analyse der Wirksamkeit von Dabrafenib und Dacarbazin durch verblindete unabhängige Experten durchgeführt, die nicht an der Durchführung der klinischen Studie beteiligt waren.

Die fehlende Verblindung der Prüfer und Prüfzentren, bedingt durch das offene Design der Studie, wird kompensiert durch die Anwendung eines Verblindungsplans für das Datenmanagement, die verblindete Analyse und die ergänzende, verblindete Analyse durch Experten, die nicht in die Durchführung der Studie eingebunden waren.

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

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

Tabelle 4-14: Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Progressionsfreies Überleben - Einschätzung durch den Prüfarzt		
BRF113683 (BREAK-3)	Dabrafenib	Dacarbazin	
	Datenschnitt: 19. Dezember 2011 (primäre, konfirmatorische Analyse)		
	Anzahl der Patienten, n (%)		
	N	187	63
	Progress oder Tod (Event)	77 (41)	41 (65)
	Zensierung, follow-up ended	7 (4)	5 (8)
	Zensierung, follow-up ongoing	103 (55)	17 (27)
	Schätzer für PFS (in Monaten) ^a		
	Unteres Quartil	4,2	1,4
	95% KI	(2,9; 4,7)	(1,2; 1,5)
	Median	5,1	2,7
	95% KI	(4,9; 6,9)	(1,5; 3,2)
	Oberes Quartil	NE	4,9
	95% KI	(6,9; NE)	(2,9; NE)
	Adjustiertes HR ^b		
	Schätzer (95% KI)	0,30 (0,18; 0,51)	
	Stratifizierter log-rank p-Wert ^b		
	p-Wert	<0,0001	
	Datenschnitt: 25. Juni 2012		
	Anzahl der Patienten, n (%)		
	N	187	63
	Progress oder Tod (Event)	117 (63)	50 (79)
	Zensierung, follow-up ended	11 (6)	7 (11)
	Zensierung, follow-up ongoing	59 (32)	6 (10)
	Schätzer für PFS (in Monaten) ^a		
	Unteres Quartil	4,3	1,4
	95% KI	(3,1; 4,9)	(1,2; 1,5)
Median	6,9	2,7	
95% KI	(5,2; 9,0)	(1,5; 3,2)	
Oberes Quartil	13,9	5,6	

Studie	Progressionsfreies Überleben - Einschätzung durch den Prüfarzt	
95% KI	(11,3; NE)	(3,2; 8,9)
Adjustiertes HR^b		
Schätzer (95% KI)	0,37 (0,23; 0,57)	
Stratifizierte log-rank p-Wert^b		
p-Wert	<0,0001	

NE= nicht erreicht, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall

a. Quartile wurden geschätzt mittels der Methode von Brookmeyer-Crowley

b. Hazard ratios wurden mittels des Pike-Schätzers geschätzt. Ein HR <1 bedeutet ein kleineres Risiko von Dabrafenib im Vergleich zu Dacarbazin. HR und p-Wert des stratifizierten log-rank Tests wurden adjustiert bezüglich des Krankheitsstadiums beim Screening

Quelle: (⁶⁶GlaxoSmithKline 2011), Tabelle 7.1001,
(⁶⁷GlaxoSmithKline 2012), Tabelle 7.1003

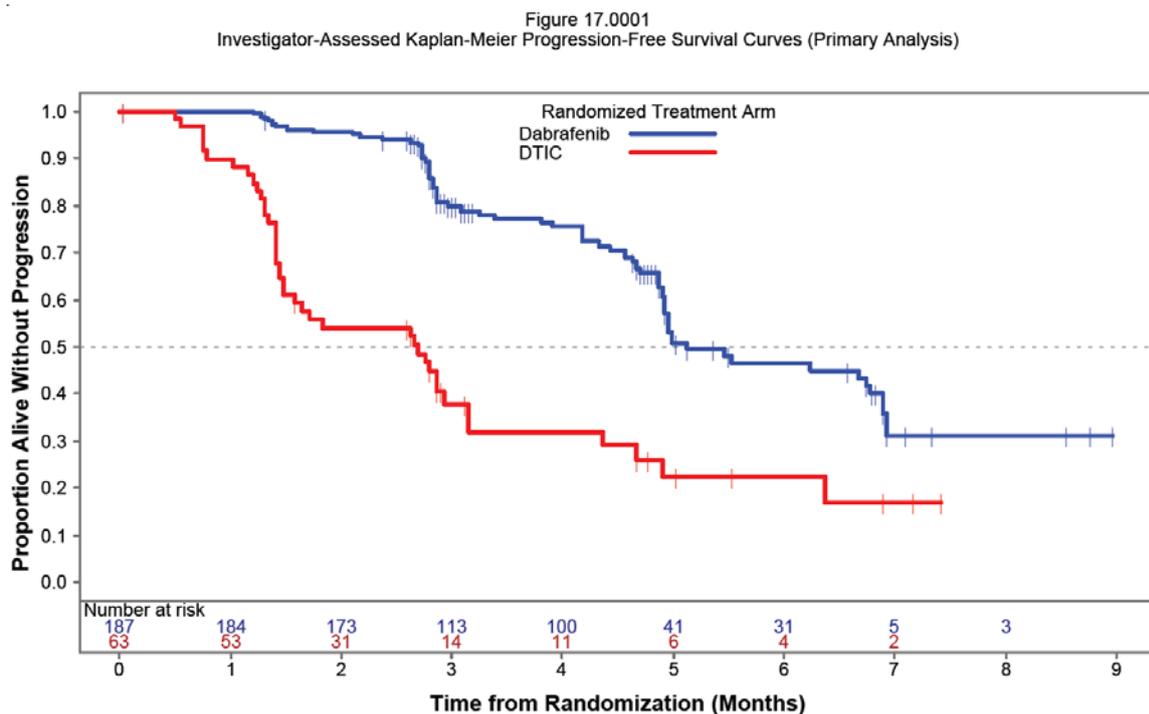


Abbildung 4-3: PFS Kaplan Meier-Kurven (Einschätzung vom Prüfarzt, Datenschnitt: 19. Dezember 2011)

Die Behandlung mit Dabrafenib führte im Vergleich zu Dacarbazin zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung des vom Prüfarzt beurteilten PFS mit einem Hazard Ratio von 0,30 (95% KI: 0,18; 0,51; $p < 0,0001$). Dies stellt eine 70%-ige Reduktion für das Risiko von Tumorprogression oder Tod für Patienten, die mit Dabrafenib behandelt wurden, dar im Vergleich zu Patienten, die mit Dacarbazin behandelt wurden. Das

progressionsfreie Überleben betrug im Median 5,1 Monate für Patienten, die mit Dabrafenib behandelt wurden und 2,7 Monate für Patienten, die mit Dacarbazin behandelt wurden.

Die oben beschriebenen Daten beziehen sich auf die primäre Analyse, zum Datenschnitt vom 19. Dezember 2011. Zu diesem Zeitpunkt war die in der Fallzahlplanung festgelegte Anzahl von mindestens 102 Ereignissen (Todesfälle oder Tumorprogression) erreicht; die tatsächliche Anzahl von Ereignissen lag bei 118. Weitere, detaillierte Einzelheiten zur Verteilung der Ereignisse finden sich in Modul 5 (⁶⁶GlaxoSmithKline 2011) – bei den hier dargestellten Ergebnissen handelt es sich um die wesentlichen und für die Nutzenbewertung relevanten Erkenntnisse.

Darüber hinaus wurden die PFS-Analysen noch zu einem späteren Datenschnitt (25. Juni 2012) durchgeführt, um Fragen des CHMP zur Wirksamkeit in der BREAK-3 zu beantworten (Frage 49 des Antwortdokumentes zur Klinik auf die „consolidated list of questions“ (⁶⁸European Medicines Agency (EMA) 2013). Zu diesem Zeitpunkt lagen 167 Ereignisse vor. Das resultierende Hazard Ratio lag bei 0,37 (95% KI: 0,23; 0,57; $p < 0,0001$). Weitere Einzelheiten zur Verteilung der Ereignisse finden sich in Modul 5 (⁶⁶GlaxoSmithKline 2011).

Die PFS-Ergebnisse basierend auf der unabhängigen Beurteilung der verblindeten Daten sind in der folgenden Tabelle dargestellt:

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

Tabelle 4-15: Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – unabhängiges Gutachten von verblindeten Daten

Studie	Progressionsfreies Überleben – unabhängiges Gutachten von verblindeten Daten		
BRF113683 (BREAK-3)	Dabrafenib	Dacarbazin	
	Datenschnitt: 19. Dezember 2011		
	Anzahl der Patienten, n (%)		
	N	187	63
	Progress oder Tod (Event)	68 (36)	32 (51)
	Zensierung, follow-up ended	22 (12)	15 (24)
	Zensierung, follow-up ongoing	97 (52)	16 (25)
	Schätzer für PFS (in Monaten) ^a		
	Unteres Quartil	4,6	1,4
	95% KI	(3,1; 4,9)	(1,3; 1,8)
	Median	6,7	2,9
	95% KI	(5,0; 6,9)	(1,7; 4,9)
	Oberes Quartil	8,8	NE
	95% KI	(6,9; 8,8)	(4,7; NE)
	Adjustiertes HR ^b		
	Schätzer (95% KI)	0,35	(0,20; 0,61)
	Stratifizierte log-rank p-Wert ^b		
	p-Wert	<0,0001	
	<p>a. NE= nicht erreicht, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall Quartile wurden geschätzt mittels der Methode von Brookmeyer-Crowley</p> <p>b. Hazard ratios wurden mittels des Pike-Schätzers geschätzt. Ein HR <1 bedeutet ein kleineres Risiko von Dabrafenib im Vergleich zu Dacarbazin. HR und p-Wert des stratifizierten log-rank Tests wurden adjustiert bezüglich des Krankheitsstadiums beim Screening</p>		

Quelle: (⁶⁶GlaxoSmithKline 2011), Tabelle 7.1002

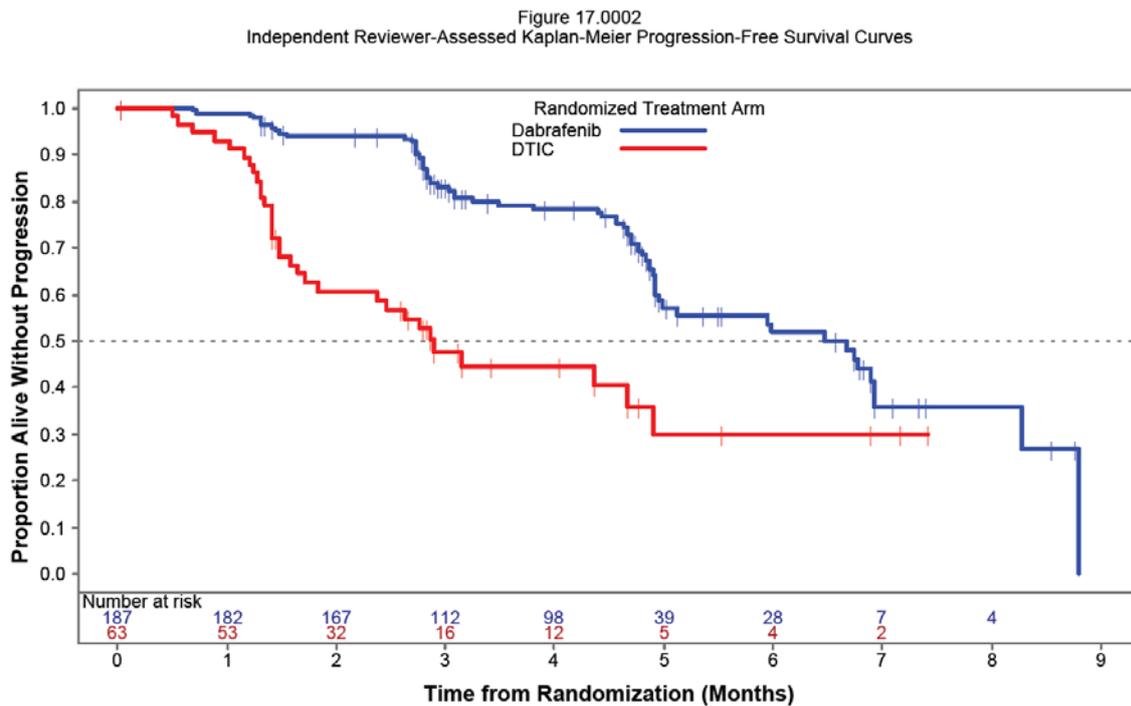


Abbildung 4-4: PFS Kaplan Meier-Kurven (unabhängiges Gutachten von verblindeten Daten, Datenschnitt: 19. Dezember 2011)

Das vom Prüfarzt eingeschätzte PFS (HR von 0,30, 95% KI: 0,18; 0,51) wurde durch die unabhängigen Beurteilung der verblindeten Daten bestätigt mit einem HR von 0,35 (95% KI: 0,20; 0,61), und mit einem medianen PFS von 6,7 Monaten (Dabrafenib) im Vergleich zu 2,9 Monaten (Dacarbazin). Die Konfidenzintervalle für beide PFS-Analysen lagen komplett und deutlich unterhalb von 1 und zeigen somit den signifikanten Nutzen von Dabrafenib im Vergleich zu Dacarbazin. Die Risikoreduktion um 70% und die Verlängerung des medianen PFS um 3,8 Monate sind als klinisch relevant einzustufen. Die Kaplan-Meier-Schätzer für die beiden PFS-Analysen (Prüfarzt, unabhängiges Gutachten von verblindeten Daten) sind sehr ähnlich, und die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven überlappen sich stark (Abbildung 4-5). Der Unterschied zwischen den beiden PFS-Analysen kann durch Abweichungen bei den Zensierungen von Dabrafenib-Patienten zu frühen Zeitpunkten erklärt werden.

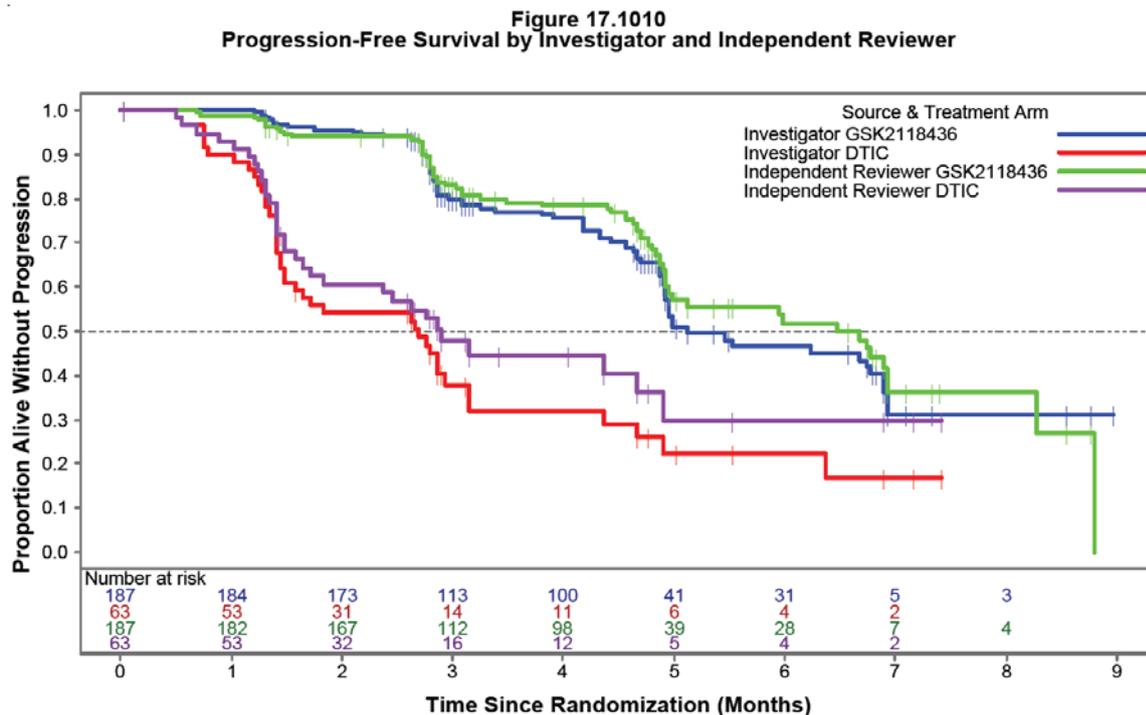


Abbildung 4-5: PFS Kaplan Meier-Kurven (Einschätzung vom Prüfarzt und unabhängiges Gutachten von verblindeten Daten, Datenschnitt: 19. Dezember 2011)

Die in der BREAK-3-Studie gezeigte große Übereinstimmung zwischen den PFS-Ergebnissen basierend auf der Einschätzung der Prüfarzte und auf den unabhängigen Gutachten von verblindeten Daten befindet sich im Einklang mit (⁶⁹Zhang et al. 2013).

PFS2

Das mediane PFS in der Crossover-Phase lag zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 19. Dezember 2011 bei 4,1 Monaten. Vom Prüfarzt eingeschätzte PFS-Ereignisse wurden bei 8 Patienten (29%) in der Crossover-Phase beobachtet. Die mediane Dauer der Therapie mit Dabrafenib nach Crossover betrug 2,8 Monate, 15 Crossover-Patienten (54%) wurden weniger als 3 Monate mit Dabrafenib behandelt. Neunzehn Crossover-Patienten (68%) wurden zensiert, weil sie sich zum Zeitpunkt der Analyse noch im Follow-up befanden und noch kein Progress aufgetreten war. Die Behandlung mit Dabrafenib führte bei den Patienten in der Crossover-Phase zu einem längeren PFS als in der vorangegangenen Phase, in der die Patienten mit Dacarbazin behandelt wurden – trotz der geringen Dauer der Follow-up Phase (s. dazu auch Tabellen 7.1005 und 8.0003 im (⁶²GlaxoSmithKline Group 2012)).

Sensitivitätsanalysen:

Die Methodik der durchgeführten Sensitivitäts-Analysen für PFS ist im Abschnitt 4.2.5.4 beschrieben.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen waren konsistent mit den primären Analysen zu PFS. Eine Sensitivitätsanalyse, bei der Patienten mit symptomatischem Progress als Patienten mit PFS-Ereignis gezählt und nicht zum Zeitpunkt des symptomatischen Progresses zensiert wurden, führte zu den gleichen Ergebnissen wie die primäre Analyse. Ebenfalls führte die Sensitivitätsanalyse, bei der Patienten ohne Progress zu ihrem letzten dokumentierten Zeitpunkt, unabhängig von einem erweiterten loss to-Follow-up oder dem Beginn der neuen Krebstherapie, zensiert wurden, zu fast identischen Ergebnissen im Vergleich zu der primären Analyse.

Das Cox Proportional Hazards Modell benutzte eine schrittweise Variablenselektionsprozedur, bei der der Behandlungseffekt im Modell ebenso fixiert war wie der Stratifikationsparameter Krankheitsstadium. Der Einfluss von weiteren möglicherweise prognostischen Faktoren wurde mittels eines Ein- und Ausschlussniveaus von 5% untersucht. Dargestellt ist das finale Ergebnis der Variablenselektionsprozedur, bei dem Baseline-LDH und Alter als die einzig prognostischen Faktoren, die die o.g. Signifikanzkriterien erfüllen, identifiziert wurden. Die Ergebnisse zeigen, dass auch nach Adjustierung bezüglich der prognostischen Faktoren ein statistisch signifikantes und klinisch relevantes Hazard Ratio verbleibt (s. dazu auch die Ergebnisse der entsprechenden Subgruppenanalyse zu LDH und Alter (Hinweis zu Kapitel 4.3.1.3.2)).

Desweiteren wurde eine post-hoc Sensitivitätsanalyse durchgeführt, um den möglichen Einfluss von Patienten zu untersuchen, bei denen Abweichungen vom im Studienprotokoll definierten Plan zur Krankheitsbeurteilung auftraten. Eine Visiten-basierte Auswertung wurde durchgeführt, bei der für planmäßige Beurteilungen (definiert als ± 7 Tage innerhalb des durch das Protokoll definierten Plans) der vom Protokoll vorgesehene Zeitpunkt verwendet wurde. Bei Krankheitsbeurteilungen außerhalb des oben beschriebenen Zeitfensters wurde das Datum des nächsten geplanten Visits benutzt. Bei Zensierungen wurde bei planmäßige Beurteilungen (definiert als ± 7 Tage innerhalb des durch das Protokoll definierten Plans) der vom Protokoll vorgesehene Zeitpunkt verwendet. Bei außerplanmäßigen Beurteilungen wurde das tatsächliche Beurteilungsdatum für die Zensierung benutzt. Bei dem Ereignis „Tod“ wurde das tatsächliche Todesdatum berücksichtigt.

Bei dieser Sensitivitätsanalyse lag das mediane PFS bei 6,9 Monaten in der Dabrafenib-Gruppe (95% KI konnte nicht berechnet werden) und bei 2,8 Monaten (95% KI: 1,4; 4,8) in der Dacarbazin-Gruppe. Das Hazard Ratio von 0,36 (95% KI: 0,22; 0,59) (⁷⁰EU Clinical Trials Register 2011), Tabelle 7.10018) ist konsistent zur primären Analyse und zeigt, dass die Abweichungen bei einer Visiten-basierten Auswertung nur einen sehr geringen Einfluss auf den zeitlichen Verlauf der Ereignisse haben.

Tabelle 4-16: Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalysen

Sensitivitätsanalyse	Dabrafenib (n=187)		Dacarbazin (n=63)
Datenschnitt: 19. Dezember 2011			
Einschluss von symptomatischer Progression als PFS Ereignis			
N	187		63
Median PFS in Monaten (95% KI ^a)	5,1 (4,9; 6,9)		2,7 (1,5; 2,9)
HR ^b (95% KI)	0,30 (0,18; 0,51)		
Keine Zensurierung bei neuer Krebstherapie oder loss to follow-up			
N	187		63
Median PFS in Monaten (95% KI ^a)	5,1 (4,9; 6,9)		2,7 (1,5; 3,2)
HR ^b (95% KI)	0,31 (0,18; 0,51)		
Cox-Regression: schrittweise Selektion der Kovariablen: Alter, Geschlecht, Vorhandensein von viszerale Metastasen, Baseline LDH, Baseline ECOG Performance Status, Zahl der Tumorlokalisationen			
Behandlungs HR ^b (95% KI)	0,27 (0,18; 0,41)		
p-Wert ^c	<0,001		
^a : Konfidenzintervalle für die Quartile wurden nach der Methode von Brookmeyer-Crowley berechnet			
^b : Hazard Ratios wurden nach der Methode von Pike geschätzt. Ein HR <1 deutet daraufhin, dass das Risiko durch Dabrafenib (im Vergleich zu Dacarbazin) verringert wird.			
^c : Stratifizierter log-rank p-Wert			

Quelle: (⁶²GlaxoSmithKline Group 2012), Tabelle 7.1003, Tabelle 7.1004, Tabelle 7.1017

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend

4.3.1.3.1.2 Gesamtüberleben – 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
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“

Studie	Operationalisierung
BREAK-3	Der sekundäre Endpunkt Gesamtüberleben war definiert als das Zeitintervall (in Monaten) zwischen Randomisierung und Tod. Alle Todesfälle wurden eingeschlossen, unabhängig von der Ursache. Patienten die im Verlauf der Studie nicht verstarben, wurden auf den Zeitpunkt des letzten Studienkontaktes zensiert. Die Analyse des sekundären Endpunkts erfolgte für die ITT Population.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BRF113683 (BREAK-3) – ITT Analysen	niedrig	nein	ja	nein	ja	hoch
BRF113683 (BREAK-3) – Crossover Adjustierungsverfahren	niedrig	nein	nein	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde für die ITT Population analysiert, das ITT Prinzip wurde umgesetzt. Der Endpunkt ist wegen des Crossover-Designs jedoch relevant verzerrt. Die aus der ITT-Analyse resultierenden OS-Schätzer sind als stark verzerrt einzuschätzen, da für die Crossover Patienten der beobachtete OS-Effekt zwar auf die beiden Therapien (Dacarbazin vor dem Cross-over bzw. Dabrafenib nach dem Crossover) zurückzuführen ist, dieser jedoch gänzlich der Dacarbazin-Therapie zugeordnet wird. Das resultierende Verzerrungspotenzial steigt mit höher werdendem Crossover Anteil an und führt zu einer reduzierten Wahrscheinlichkeit, einen Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen zu detektieren.

Diese Interpretation ist in Übereinstimmung mit zwei kürzlich erschienenen Publikationen zur Auswirkung eines Crossover auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben in klinischen Studien. Auf der Basis einer Simulationsstudie folgern (⁶⁹Zhang et al. 2013), dass eine Crossover-Rate von $\leq 50\%$ die Wahrscheinlichkeit, einen Unterschied für den Endpunkt Gesamtüberleben zu detektieren, um 15% reduziert, unabhängig von der Überlebenszeit nach Krankheitsprogression. Für Crossover-Raten $> 50\%$ sind die Effekte größer. Die Autoren folgern aus ihren Ergebnissen, dass ein Crossover eine wesentliche, zu berücksichtigende Kovariable bei Untersuchungen zur Gesamtmortalität ist. (⁷¹Morden et al. 2011) kommen ebenfalls zu dem Schluss, dass bei ITT-Analysen mit einem hohen Anteil an Crossover-Patienten der eigentliche Behandlungseffekt unterschätzt wird.

Aus den genannten Gründen wurden zusätzliche OS-Analysen durchgeführt, die über die üblichen ITT-Analysen hinausgehen. Diese Analysen nehmen eine Adjustierung bezüglich des Crossover-Effektes vor; deren Verzerrungspotenzial wird somit als „niedrig“ eingeschätzt.

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

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

Tabelle 4-19: Ergebnisse für „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamtüberleben (OS)		
BRF113683 (BREAK-3)	Dabrafenib	Dacarbazin	
	Datenschnitt: 19. Dezember 2011		
	Anzahl der Patienten, n (%)		
	N	187	63
	Anzahl (Anteil) der Crossover Patienten		28 (44)
	Tod (Anteil)	21 (11)	9 (14)
	Zensierung, follow-up ended	6 (3)	5 (8)
	Zensierung, follow-up ongoing	160 (86)	49 (78)
	Follow-up-Zeit (in Monaten)t		
	Minimum	0	0
	Median	5,06	4,83
	Maximum	9,9	9,3
	Schätzer für OS (in Monaten) ^a		
	Unteres Quartil	NE	6,9
	95% KI	(7,4; NE)	(5,6; NE)
	Median	NE	NE
	95% KI	(NE; NE)	(NE; NE)
	Oberes Quartil	NE	NE
	95% KI	(NE; NE)	(NE; NE)
	OS Rate nach 6 Monaten		
	Schätzer (95% KI)	87% (79,2; 91,9)	79% (59,7; 89,5)
	Adjustiertes HR ^b		
	Schätzer (95% KI)	0,61 (0,25; 1,48)	
	Datenschnitt: 25. Juni 2012		
	Anzahl der Patienten, n (%)		
	N	187	63
	Anzahl (Anteil) der Crossover Patienten		35 (56)
	Tod (Anteil)	55 (29)	21 (33)
	Zensierung, follow-up ended	7 (4)	8 (13)
	Zensierung, follow-up ongoing	125 (67)	34 (54)

Studie	Gesamtüberleben (OS)	
	Follow-up-Zeit (in Monaten)t	
Minimum	0	0
Median	10,48	9,92
Maximum	16,5	15,5
	Schätzer für OS (in Monaten) ^a	
Unteres Quartil	9,7	8,9
95% KI	(7,4; 12,3)	(6,6; 11,9)
Median	NE	NE
95% KI	(NE; NE)	(11,3; NE)
Oberes Quartil	NE	NE
95% KI	(NE; NE)	(NE; NE)
	OS Rate nach 6 Monaten	
Schätzer (95% KI)	86% (79,8; 90,1)	85% (72,3; 91,6)
	Adjustiertes HR ^b	
Schätzer (95% KI)	0,75 (0,44; 1,29)	
	Datenschnitt: 18. Dezember 2012	
	Anzahl der Patienten, n (%)	
N	187	63
Anzahl (Anteil) der Crossover Patienten		37 (59)
Tod (Anteil)	78 (42)	28 (44)
Zensierung, follow-up ended	7 (4)	8 (13)
Zensierung, follow-up ongoing	102 (55)	27 (43)
	Follow-up-Zeit (in Monaten)t	
Minimum	0	0
Median	15,18	12,71
Maximum	22,1	21,1
	Schätzer für OS (in Monaten) ^a	
Unteres Quartil	9,7	8,9
95% KI	(7,4; 12,5)	(6,6; 12,7)
Median	18,2	15,6
95% KI	(16,6; NE)	(12,7; NE)
Oberes Quartil	NE	NE
95% KI	(NE; NE)	(NE; NE)
	OS Rate nach 12 Monaten	
Schätzer (95% KI)	70% (62,4; 75,8)	63% (48,9; 74,1)

Studie	Gesamtüberleben (OS)
	Adjustiertes HR^b
	Schätzer (95% KI)
	0,76 (0,48; 1,21)
NE= nicht erreicht, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall	
a) Quartile wurden geschätzt mittels der Methode von Brookmeyer-Crowley	
b) Hazard ratios wurden mittels des Pike-Schätzers geschätzt. Ein HR <1 bedeutet ein kleineres Risiko von Dabrafenib im Vergleich zu Dacarbazin. Das HR wurde adjustiert bezüglich des Krankheitsstadiums beim Screening	

Quelle: (⁶²GlaxoSmithKline Group 2012), Tabelle 7.2001, Tabelle 6.7001

(⁷²GlaxoSmithKline 2011), Tabelle 7.2001

(⁷³GlaxoSmithKline 2012), Tabelle 6.7001

(⁷⁴Hauschild et al. 2013)

Erster Datenschnitt: 19. Dezember 2011

Mit einer medianen Follow-up-Zeit von 5,06 Monaten (Dabrafenib) bzw. 4,83 Monaten (Dacarbazin) und insgesamt 30 Todesfällen (bei 250 randomisierten Patienten) waren die OS-Daten bei diesem Datenschnitt noch wenig aussagekräftig. Der Median wurden in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht, allerdings zeigten die OS-Daten einen Trend zu einer Verlängerung des OS durch Dabrafenib mit einem HR von 0,61 (95% KI: 0,25; 1,48). Die Kaplan-Meier-Schätzer für die 6-Monats-Überlebensrate lagen bei 87% (95% KI: 79,2; 91,9) im Dabrafenib-Arm und bei 79% (95% KI: 59,7; 89,5) im Dacarbazin-Arm.

Die OS-Schätzer für Dacarbazin beinhalten Daten von Patienten, die nach Randomisierung Dacarbazin erhielten und bei einem anschließenden Progress zu Dabrafenib gewechselt sind (Crossover Patienten); sie reflektieren somit auch den Benefit einer Zweitlinien-Therapie mit Dabrafenib. Die Crossover Rate lag zu diesem Zeitpunkt bei 44% (28 von 63 Dacarbazin-Patienten).

Die OS-Analysen wurde noch für späteren Datenschnitte durchgeführt, um Fragen des CHMP zur Wirksamkeit in der BREAK-3 zu beantworten (Frage 49 des Antwortdokumentes zur Klinik auf die „consolidated list of questions“ (⁶⁸European Medicines Agency (EMA) 2013).

Zweiter Datenschnitt: 25. Juni 2012

Zu diesem Zeitpunkt lagen insgesamt 76 Todesfälle vor. Die Follow-up-Zeit lag im Median bei 10,48 (Dabrafenib) bzw. 9,92 (Dacarbazin) Monaten. Die Daten haben dadurch im Vergleich zum ersten Datenschnitt zwar an „Reife“ gewonnen, allerdings wird die Aussagekraft durch den auf 56% angestiegenen Crossover-Anteil und der damit verbundenen Vergrößerung des Verzerrungspotenzials der ITT-Analysen weiter reduziert.

Der Median wurde in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht, das HR von 0,75 (95% KI: 0,44; 1,29) ist auch weiterhin zugunsten der Dabrafenib-Behandlung. Die Kaplan-Meier-Schätzer für die 6-Monats-Überlebensrate lagen nun bei 86% im Dabrafenib-Arm und bei 85% im Dacarbazin-Arm.

Dritter Datenschnitt: 18. Dezember 2012 Quelle: (⁷⁴Hauschild et al. 2013):

Zu diesem Zeitpunkt lagen insgesamt 106 Todesfälle vor. Die Follow-up-Zeit lag im Median bei 15,18 (Dabrafenib) bzw. 12,71 (Dacarbazin) Monaten. Die Daten haben dadurch im Vergleich zum zweiten Datenschnitt noch weiter an „Reife“ gewonnen, allerdings ist die Aussagekraft durch den auf 59% angestiegenen Crossover-Anteil und die damit verbundene Vergrößerung des Verzerrungspotenzials der ITT-Analysen weiter limitiert. Das mediane OS lag bei 18,2 Monaten im Dabrafenib-Arm im Vergleich zu 15,6 Monaten im Dacarbazin-Arm – der Unterschied zwischen den Medianen betrug somit 2,6 Monate zugunsten von Dabrafenib. Dieser positive Effekt von Dabrafenib wird durch das HR von 0,76 (95% KI: 0,48; 1,21) ebenso bestätigt wie durch 1-Jahres-Überlebensraten von 70% unter Dabrafenib bzw. von 63% unter Dacarbazin.

Crossover

Für Patienten, bei denen es unter Behandlung mit Dacarbazin zu einer Krankheitsprogression kam, bestand die Möglichkeit der Therapiefortsetzung mit Dabrafenib (Crossover).

Die Fortsetzung der Therapie lag im Ermessen des Prüfarztes. Voraussetzung war, dass die Patienten in die Fortsetzung der Therapie einwilligten, die Progression gemäß RECIST v1.1 Kriterien dokumentiert war und von einem unabhängigen Review-Board bestätigt wurde. Ausgeschlossen waren Patienten im Dacarbazin Behandlungsarm, welche die Studie wegen einem unerwünschten Ereignis, Studienabbruch oder einem sonstigen Grund (außer Krankheitsprogression) beendeten. Crossover-Patienten setzten die Behandlung unter Dabrafenib fort bis zum erneuten Auftreten einer Krankheitsprogression bzw. bis zum Tod.

Ethische Gründe für Crossover:

Durch die Implementierung des Crossovers in der BREAK-3-Studie wurde den Patienten im Dacarbazin-Arm ermöglicht, bei Auftreten einer Tumorprogression im Rahmen der Studie Dabrafenib zu erhalten. In der BRIM-3-Studie zu Vemurafenib wurde das Crossover erst nach Vorliegen der Ergebnisse der Interimsanalyse per Amendment ermöglicht; aufgrund der deutlichen Überlegenheit von Vemurafenib sprach das unabhängige Data and Safety Monitoring Board der Studie die Empfehlung für das Crossover von Dacarbazin zu Vemurafenib aus (⁷Chapman et al. 2011). Die BREAK-3-Studie, mit der Option des Crossover für Patienten im Dacarbazin-Arm, bot von Beginn an allen Patienten, die an der Studie teilnahmen, die Möglichkeit das mutmaßlich wirksamere Studienmedikament Dabrafenib zu erhalten. Ohne ein solches Crossover wäre die Studie aus ethischen Gründen nicht durchführbar gewesen (⁴⁰Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (Campus Kiel) 2013). Das Ziel des Crossover ist es, eine Benachteiligung der Studienteilnehmer, die die Standardtherapie erhalten, auszugleichen. In anderen Worten, es soll möglichst verhindert werden, dass es zu Unterschieden in der Überlebenszeit kommt.

Analytische Probleme durch Crossover:

Die aus der ITT-Analyse resultierenden OS-Schätzer sind als verzerrt anzusehen, da für die Crossover Patienten der beobachtete OS-Effekt auf die beiden Therapien (Dacarbazin vor dem Cross-over bzw. Dabrafenib nach dem Crossover) zurückzuführen ist, jedoch gänzlich der Dacarbazin-Therapie zugeordnet wird. Das resultierende Verzerrungspotential steigt mit höher werdendem Crossover Anteil an und führt zu einer reduzierten Wahrscheinlichkeit, einen Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen zu detektieren.

Diese Interpretation ist in Übereinstimmung mit kürzlich erschienenen Publikationen zur Auswirkung eines Cross-Over auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben in klinischen Studien. Auf der Basis einer Simulationsstudie folgern (⁶⁹Zhang et al. 2013), dass eine Cross Over Rate von 50%, die Wahrscheinlichkeit einen Unterschied für den Endpunkt Gesamtüberleben zu detektieren, um 15% reduziert, unabhängig von der Überlebenszeit nach Krankheitsprogression. Für Crossover Raten >50% sind die Effekte größer. Die Autoren folgern aus ihren Ergebnissen, dass ein Crossover eine wesentliche, zu berücksichtigende Kovariable bei Untersuchungen zur Gesamtmortalität ist. Morden (⁷¹Morden et al. 2011) und Latimer (⁵²Latimer, Abrams 2013) kommen ebenfalls zu dem Schluss, dass bei ITT Analysen mit einem hohen Anteil an Crossover Patienten, der eigentliche Behandlungseffekt unterschätzt wird.

Methoden zur Crossover-Adjustierung

Um das Verzerrungspotential zu minimieren und um zu unverzerrten Effektschätzern zu gelangen, bedarf es somit einer Methodik, die den Crossover-Effekt adäquat adressiert und somit die „klassische“, aber verzerrte ITT-Analyse adjustiert. Dazu existieren u.a. folgende einfache Adjustierungsverfahren:

Ausschluss der Crossover-Patienten von den Analysen

Zensierung der Daten nach dem Crossover

Diese Verfahren haben allerdings den entscheidenden Nachteil, dass sie zu einer zusätzlichen Verzerrung („Selection-Bias“) führen, da nicht alle beobachteten Daten berücksichtigt werden. Da von einem Zusammenhang zwischen dem Crossover und der Prognose auszugehen ist, sind die nicht berücksichtigten Daten nicht als „Missing at Random“ anzusehen. Bei der Zensierung der Daten nach dem Crossover handelt es sich um eine informative Zensierung, die zu einer Verzerrung führt. Außerdem wird durch diese Verfahren die durch die Randomisierung vorgenommene Balancierung zwischen den Behandlungsgruppen beeinträchtigt.

Darüber hinaus existieren mittlerweile zahlreiche komplexe Crossover-Adjustierungsverfahren, wie z.B. in (⁷¹Morden et al. 2011) und (⁵²Latimer, Abrams 2013) beschrieben. Im Rahmen der BREAK-3 wurden folgende in der Onkologie etablierte Methoden (⁷⁵National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2010; ⁴⁵Bjordal et al. 2000; ⁷⁶Vultur et al. 2011) in Erwägung gezogen:

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

- Inverse Probability of Censoring Weights (IPCW) (⁷⁷Robins, Finkelstein 2000)
- Rank Preserving Structural Failure Time Model (RPSFTM) (⁵¹Robins, Tsiatis 1991)
- Iterative Parameter Estimation (IPE) (⁷⁸Branson, Whitehead 2002)

Eine Diskussion der Eigenschaften dieser Verfahren findet sich in (⁷¹Morden et al. 2011) und (⁵²Latimer, Abrams 2013)

Für die BREAK-3-Studie angewendete Methoden der Crossover-Adjustierung

Aufgrund der 3:1 Randomisierung liegen in der BREAK-3-Studie per se geringe Patientenzahlen in der Kontrollgruppe vor (n=63). Außerdem wurden selbst bei dem letzten Datenschnitt noch wenige Ereignisse (Todesfälle) beobachtet (e=106). Dadurch sind OS-Effektschätzer grundsätzlich mit einer großen Unsicherheit behaftet. Dies trifft ebenfalls für die Effektschätzer zu, die aus den Crossover-Adjustierungsverfahren abgeleitet werden.

Für die BREAK-3-Studie wurden – unter Berücksichtigung der vorhandenen Datenlage - folgende Crossover-Adjustierungsverfahren angewandt:

RPSFTM

- “On treatment” Analyse mittels Log-Rank-Test
- “Treatment group” Analyse mittels Log-Rank-Test
- “On treatment – observed” Analyse mittels Log-Rank-Test

IPE

- “On treatment” Analyse auf Grundlage eines Weibull-Modells
- “Treatment group” auf Grundlage eines Weibull-Modells
- “On treatment – observed” auf Grundlage eines Weibull-Modells

Die “On treatment” Analysen schätzen den Behandlungseffekt der kompletten Behandlung („full treatment“ in (⁵²Latimer, Abrams 2013)) im Vergleich zur Kontrolle unter der Annahme, dass der Behandlungseffekt nur solange vorliegt, wie die Behandlung erfolgt.

Die „Treatment group“ Analysen schätzen den Behandlungseffekt der beobachteten Behandlungsgruppe im Vergleich zur Kontrolle unter der Annahme, dass der Behandlungseffekt bis zum Tod anhält (der Behandlungseffekt teilt sich bei Patienten in der Behandlungsgruppe über die gesamte Überlebenszeit auf; während bei Crossover-Patienten der Behandlungseffekt vom Zeitpunkt des Crossovers bis zum Tod (oder bis zur Zensierung) vorliegt).

Die „On treatment – observed“ Analysen schätzen den Behandlungseffekt der beobachteten Behandlungsgruppe im Vergleich zur Kontrolle unter der Annahme, dass der Behandlungseffekt verschwindet, sobald die Behandlung abgesetzt wird.

Die IPCW-Methode wurde nicht angewandt, da die Datenlage dies nicht zuließ. Konkret lagen wenige Todesfälle bei den zu Dacarbazin randomisierten Patienten, die nicht in das

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

Crossover gegangen sind, vor. Die IPCW-Methode benutzt die Nicht-Crossover-Patienten, um eine „Pseudo“-gewichtete Population, basierend auf den Baseline-Kovariablen und den zeitabhängigen Kovariablen, zu etablieren. Wenn es allerdings wenige Ereignisse in dieser Gruppe gibt, dann liefert die IPCW-Methode keine robusten Ergebnisse.

Eine vollständige Beschreibung der angewendeten und in Erwägung gezogenen Adjustierungsverfahren findet sich in (⁵²Latimer, Abrams 2013).

Für jede Analyse werden die Ergebnisse als HR inklusive 95%-Konfidenzintervall dargestellt.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Crossover Adjustierungsverfahren zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Datenschnitt:	Anzahl Crossover Patienten / Anzahl der zur Kontrollgruppe randomisierten Patienten (%)	Methode	HR	95% KI
BRF113683 (BREAK-3)	25. Juni 2012	35/63 (55,6)	ITT-Analyse	0,75	(0,44; 1,29)
			RPSFTM “on treatment observed”	0,57	(0,22; 1,50)
			RPSFTM “treatment group”	0,52	(0,17; 1,61)
			IPE “on treatment observed”	0,60	(0,26; 1,41)
			IPE “treatment group”	0,52	(0,18; 1,55)
	18. Dezember 2012	36/63 (57,1)*	ITT-Analyse	0,76	(0,49; 1,18)
			RPSFTM “treatment group”	0,55	(0,21; 1,43)
			RPSFTM “on treatment”	0,27	(0,03; 2,19)
			RPSFTM “on treatment observed”	0,55	(0,21; 1,43)
			IPE “treatment group”	0,50	(0,15; 1,64)
			IPE “on treatment”	0,22	(0,02; 2,90)
			IPE “on treatment observed”	0,50	(0,15; 1,63)

*in (¹⁴Hauschild et al. 2013) mit 37/63(59) angegeben

Quellen: (⁷⁹Latimer et al. 2013)(für Datenschnitt 25. Juni 2012),

(⁵²Latimer, Abrams 2013)(für Datenschnitt 18. Dezember 2012)

Für den Datenschnitt vom 25. Juni 2012 zeigt sich, dass die durchgeführten Crossover-Adjustierungen – im Vergleich zu der verzerrten ITT-Analyse – auf einen deutlicheren Behandlungseffekt hinweisen. Die adjustierten HRs liegen zwischen 0,52 und 0,60 und unterschreiten den unadjustierten Effektschätzer von 0,75 aus der ITT-Analyse. Die beiden Adjustierungsverfahren RPSFTM und IPE führen dabei grundsätzlich zu vergleichbaren Resultaten. Allerdings kam es bei den „Treatment group“ und „On Treatment – observed“ Ansätzen zu Unterschieden. Diese sind sehr wahrscheinlich auf die (oben beschriebenen) unterschiedlichen Annahmen hinsichtlich der Dauer des Behandlungseffektes zurückzuführen.

Für den Datenschnitt vom 18. Dezember 2012 zeigt sich ein ganz ähnliches Bild: Die beiden Verfahren RPSFTM und IPE führen zu vergleichbaren Ergebnissen, die allesamt einen deutlicheren Behandlungseffekt als die unadjustierte und verzerrte ITT-Analyse demonstrieren. Hervorzuheben sind hierbei die „on treatment“-Analysen, die zu deutlich niedrigeren Effektschätzern führen.

Zusammenfassend bleibt festzustellen, dass der unverzerrte OS-Effektschätzer mit großer Wahrscheinlichkeit zwischen 0,50 und 0,55 liegt, mit einem – aufgrund der Datenlage – weiten 95%-Konfidenzintervall, welches die 1 inkludiert. Das Todesrisiko wird somit durch die Behandlung mit Dabrafenib um ca. 50% reduziert. Dieser Effekt ist allerdings nicht statistisch signifikant.

Es ist laut Studienprotokoll der BREAK-3-Studie vorgesehen, eine abschließende OS-Analyse vorzunehmen, sobald 70% der randomisierten Patienten verstorben sind. Aufgrund der oben beschriebenen Crossover-Problematik ist allerdings nicht zu erwarten, dass die Ergebnisse dieser Analyse valide Schlüsse bezüglich des „wahren“ Behandlungseffektes bezüglich des Gesamtüberlebens erlauben.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-6: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend

4.3.1.3.1.3 Tumoransprechen („Gesamtansprechrates“, „Ansprechdauer“, „Zeit bis zum Ansprechen“) – 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
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von „Tumoransprechen („Gesamtansprechrates“, „Ansprechdauer“, „Zeit bis zum Ansprechen“)

Studie	Operationalisierung
BRF113683 (BREAK-3)	<p>Der sekundäre Endpunkt Tumoransprechen war repräsentiert durch:</p> <ol style="list-style-type: none"> Gesamtansprechrates (overall response rate) Ansprechdauer (duration of response) Zeit bis zum Ansprechen (time to response) <p><u>Gesamtansprechrates</u> Definiert als Anteil der Patienten mit einem vollständigen (CR) oder teilweisen (PR) Ansprechen entsprechend der RECIST v1.1 Kriterien. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte durch den Prüfarzt und durch ein unabhängiges, verblindetes Datenreview-Komitee und berücksichtigte bestätigte und unbestätigte Befunde. Die Berechnung der Gesamtansprechrates für die randomisierten Behandlungsarme erfolgte für die ITT Population der Studie. Die Berechnung der Gesamtansprechrates für den Crossover Behandlungsarm erfolgte für die Crossover Population. Die Differenz der Ansprechrates der randomisierten Behandlungsarme wurde bestimmt und mit dem exakten 95% Konfidenzintervall dargestellt.</p> <p><u>Ansprechdauer</u> Definiert als das Zeitintervall (in Wochen oder Monaten) zwischen dem frühesten qualifizierten Anzeichen für ein vollständiges (CR) oder partielles (PR) Ansprechen und dem ersten dokumentierten Anzeichen für einer Krankheitsprogression oder Tod, unabhängig von der Todesursache. Patienten die nach dem Ansprechen auf die Therapie am Leben oder ohne Krankheitsprogression waren, wurden auf den Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung nach dem Datenschnitt der Studie zensiert. Der Endpunkt Ansprechdauer wurde für die ITT Population analysiert. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte durch den Prüfarzt und unabhängig davon, verblindet, durch ein unabhängiges Datenreview-Komitee. Die Ansprechdauer wird deskriptiv, mit Anzahl der Patienten, Median und 95% Konfidenzintervall beschrieben.</p> <p><u>Zeit bis zum Ansprechen</u> Die Erhebung des Endpunktes erfolgte durch den Prüfarzt und unabhängig davon, verblindet, durch ein unabhängiges Datenreview-Komitee. Zur Definition des Zeitintervalls für die Erhebung des Endpunktes sind keine Angaben verfügbar. Die Zeit bis zum Ansprechen wird deskriptiv, mit Anzahl der Patienten, Median und 95% Konfidenzintervall beschrieben.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen - „Gesamtansprechrare“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BRF113683 (BREAK-3)	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen - „Ansprechdauer“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BRF113683 (BREAK-3)	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen - „Zeit bis zum Ansprechen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BRF113683 (BREAK-3)	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Für die den Endpunkten „Gesamtansprechrare“, „Ansprechdauer“ und „Zeit bis zum Ansprechen“ zugrunde liegenden Daten zur Krankheitsentwicklung wurde, wie für das progressionsfreie Überleben, der Verblindungsplan für das Datenmanagement (Data Management Study Plan) umgesetzt. Das Studienteam verblieb für die Analyse der Wirksamkeitsdaten (Ansprechen) verblindet. Jede durchgeführte Analyse unter Beteiligung des Studienteams erfolgte unter Anwendung von zufällig generierten Patientenidentifikationsnummern, um eine mögliche Identifikation der Patienten und eine

Zuordnung der Studienmedikation zu verhindern. Weiterhin wurde eine ergänzende verblindete Analyse der Wirksamkeit von Dabrafenib und Dacarbazin durch verblindete unabhängige Experten durchgeführt, die nicht an der Durchführung der klinischen Studie beteiligt waren.

Die fehlende Verblindung der Prüfarzte und Prüfzentren, bedingt durch das offene Design der Studie, wird kompensiert durch die Anwendung eines Verblindungsplans für das Datenmanagement, die verblindete Analyse und die ergänzende, verblindete Analyse durch Experten, die nicht in die Durchführung der Studie eingebunden waren.

Der Endpunkt Gesamtansprechrates wurde für die gesamte ITT Population analysiert, die Ansprechdauer und Zeit bis zum Ansprechen für alle Patienten der ITT Population, die ein Ansprechen zeigten. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die Endpunkte „Gesamtansprechrates“, „Ansprechdauer“ und „Zeit bis zum Ansprechen“ wird daher jeweils mit „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.

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

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Tumoransprechen „Gesamtansprechrte“, „Ansprechdauer“ und „Zeit bis zum Ansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Beurteilung durch den Prüfarzt

Studie		Gesamtansprechrte, Ansprechdauer und Zeit bis zum Ansprechen (Beurteilung durch den Prüfarzt)	
BRF113683 (BREAK-3)		Datenschnitt: 19. Dezember 2011 (primäre Analyse)	
		Dabrafenib N = 187	Dacarbazin N = 63
Unbestätigtes Ansprechen			
Gesamtansprechrte	n (%) (95% KI ^a)	134 (72) (64,6; 78,0)	15 (24) (14,0; 36,2)
Differenz der Gesamtansprechrte	% (95% KI ^a)	48 (34,2; 60,6)	
Vollständiges Ansprechen	n (%)	17 (9)	4 (6)
Teilweises Ansprechen	n (%)	117 (63)	11 (17)
Zeit bis zum Ansprechen (Wochen)	n Median (95% KI) ^b	134 6,2 (6,1; 6,3)	15 6,6 (6,1; 11,3)
Ansprechdauer (Wochen)	n Progress/Tod n'(%) ^c Median (95% KI)	134 48 (36) 23,4 (15,3; 24,9)	15 1 (7) NE (21,9; NE)
Bestätigtes Ansprechen			
Gesamtansprechrte	n (%) (95% KI ^a)	99 (53) (45,5; 60,3)	12 (19) (10,2; 30,9)
Differenz der Gesamtansprechrte	% (95% KI ^a)	34 (19,8; 47,6)	
Vollständiges Ansprechen	n (%)	6 (3)	0
Teilweises Ansprechen	n (%)	93 (50)	12 (19)
Ansprechdauer (Monate)	n Progress/Tod n'(%) ^c Median (95% KI)	99 26 (26) 5,6 (4,8; NE)	12 1 (8) NE (5,0; NE)
KI=Konfidenzintervall, NE= nicht erreicht			
^a Exaktes, zweiseitiges 95% Konfidenzintervall			
^b Quartile wurden geschätzt mittels der Methode von Brookmeyer-Crowley			
^c Prozent bezogen auf n, die Anzahl der Patienten mit einem teilweisen oder vollständigen Ansprechen			

Quelle: (⁶²GlaxoSmithKline Group 2012) Tabellen 7.3003, 7.3008, 7.3015, 7.4001, 7.4005

Die vom Prüfarzt bestimmte unbestätigte Gesamtansprechrte war mit 72% (95% KI: 64,6%; 78,0%) im Dabrafenib-Arm und einer Differenz von 48% (95% KI: 34,2%; 60,6%) im Vergleich zum Dacarbazin-Arm mit 24% (95% KI: 14,0%; 36,2%) deutlich höher. Insgesamt wurden unter Dabrafenib für 9% der Patienten ein vollständiges und für 63% ein teilweises Ansprechen beobachtet, während dies unter Dacarbazin nur für 6% bzw. 17% der Patienten der Fall war. Die Raten für eine Krankheitsstabilisierung waren mit 22% für Dabrafenib und

25% für Dacarbazin vergleichbar. Auch in der Zeit bis zum Ansprechen unter Dabrafenib, im Median 6,2 Wochen (95% KI: 6,1; 6,3), verglichen mit 6,6 Wochen (95% KI: 6,1; 11,3) im Dacarbazinarm, zeigten sich Vorteile für Patienten in der Behandlungsgruppe mit Dabrafenib. Bei der Interpretation der Daten zur Zeit bis zum Ansprechen ist zu berücksichtigen, dass durch das Studiendesign ein 6-wöchiges Intervall zur Verlaufskontrolle der Tumorerkrankung vorgesehen war. Die Ansprechdauer betrug für die 48 (36%) Patienten im Dabrafenib-Arm, die nach dem Ansprechen einen Progress erlitten oder verstorben sind, im Median 23,4 Wochen (95% KI: 15,3; 24,9). Die Ansprechdauer konnte im Dacarbazin-Arm nur bei einem Patienten bestimmt werden und betrug 21,9 Wochen.

Auch wenn die bestätigte Gesamtansprechrates nach RECIST 1.1 nicht vorgeschrieben ist, wurden zur besseren Vergleichbarkeit mit historischen Daten auch die bestätigten Ansprechrates untersucht. Auch die bestätigte Gesamtansprechrates war mit 53% (95% KI: 45,5%; 60,3%) im Dabrafenib-Arm und einer Differenz von 34% (95% KI: 19,8%; 47,6%) im Vergleich zum Dacarbazin-Arm mit 19% (95% KI: 10,2%; 30,9%) deutlich höher. Insgesamt wurden unter Dabrafenib für 3% der Patienten ein vollständiges und für 50% ein teilweises Ansprechen bestätigt, während unter Dacarbazin kein Patient ein bestätigtes vollständiges Ansprechen und nur 19% der Patienten ein bestätigtes teilweises Ansprechen hatten. Die Raten für eine Krankheitsstabilisierung lagen bei 40% für Dabrafenib und 30% für Dacarbazin. Die Ansprechdauer betrug für 26 (26%) Patienten, die nach dem Ansprechen unter Dabrafenib einen Progress erlitten oder verstorben sind, im Median 5,6 Monaten (95% KI: 4,8; NE). Die Ansprechdauer konnte im Dacarbazin-Arm nur bei einem Patienten bestimmt werden und betrug 5,0 Monate. Die Zeit bis zum bestätigten Ansprechen wurde nicht untersucht.

Die Ergebnisse für das Tumoransprechen basierend auf der unabhängigen Beurteilung der verblindeten Daten sind in der folgenden Tabelle dargestellt:

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

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Tumoransprechen „Gesamtansprechrte“, „Ansprechdauer“ und „Zeit bis zum Ansprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – unabhängiges Gutachten von verblindeten Daten

Studie			
Gesamtansprechrte, Ansprechdauer und Zeit bis zum Ansprechen (unabhängiges Gutachten von verblindeten Daten)			
Datenschnitt: 19. Dezember 2011 (primäre Analyse)			
BRF113683 (BREAK-3)			
Auswertung		Dabrafenib N = 187	Dacarbazin N = 63
Unbestätigtes Ansprechen			
Gesamtansprechrte	n (%) (95% KI ^a)	128 (68) (61,3; 75,0)	7 (11) (4,6; 21,6)
Differenz der Gesamtansprechrte	% (95% KI ^a)	57 (44,3; 69,3)	
Vollständiges Ansprechen	n (%)	13 (7)	2 (3)
Teilweises Ansprechen	n (%)	115 (61)	5 (8)
Zeit bis zum Ansprechen (Wochen)	n Median (95% KI) ^b	128 6,3 (6,1; 6,3)	7 12,0 (5,3; 12,7)
Ansprechdauer (Wochen)	n Progress/Tod n'(%) ^c Median (95% KI)	128 44 (34) 21,6 (15,4; 24,9)	7 1 (14) NE (7,1; NE)
Bestätigtes Ansprechen			
Gesamtansprechrte	n (%) (95% KI ^a)	93 (50) (42,4; 57,1)	4 (6) (1,8; 15,5)
Differenz der Gesamtansprechrte	% (95% KI ^a)	43 (30,0; 56,7)	
Vollständiges Ansprechen	n (%)	6 (3)	1 (2)
Teilweises Ansprechen	n (%)	87 (47)	3 (5)
Ansprechdauer (Monate)	n Progress/Tod n'(%) ^c Median (95% KI)	93 25 (27) 5,5 (5,0; 6,7)	4 0 NE (NE; NE)
KI=Konfidenzintervall, NE= nicht erreicht			
^a Exaktes, zweiseitiges 95% Konfidenzintervall			
^b Quartile wurden geschätzt mittels der Methode von Brookmeyer-Crowley			
^c Prozent bezogen auf n, die Anzahl der Patienten mit einem teilweisen oder vollständigen Ansprechen			

Quelle: (⁶²GlaxoSmithKline Group 2012) Tabellen 7.3004, 7.3009, 7.3016, 7.4002, 7.4003

Die durch den Prüfarzt beurteilte unbestätigte Gesamtansprechrates von 72% (95% KI: 64,6%; 78,0%) im Dabrafenib-Arm mit einer Differenz von 48% (95% KI: 34,2%; 60,6%) im Vergleich zum Dacarbazin-Arm mit 24% (95% KI: 14,0%; 36,2%) wurde durch die unabhängige Beurteilung der verblindeten Daten bestätigt. Diese ergab Gesamtansprechrates von 68% (95% KI: 61,3%; 75,0%) für Dabrafenib, 11% (95% KI: 4,6%; 21,6%) für Dacarbazin und eine Differenz von 57% (95% KI: 44,3%; 69,3%). Auch die Raten für vollständiges und teilweises Ansprechen waren mit den durch den Prüfarzt bestimmten Ansprechrates vergleichbar.

Die Zeit bis zum Ansprechen war unter Dabrafenib mit im Median 6,3 Wochen (95% KI: 6,1; 6,3) verglichen mit 12,0 Wochen (95% KI: 5,3; 12,7) im Dacarbazin-Arm kürzer. Die Ansprechdauer betrug für die 44 (34%) Patienten, die nach dem Ansprechen unter Dabrafenib einen Progress erlitten oder verstorben sind, im Median 21,6 Wochen (95% KI: 15,4; 24,9). Die Ansprechdauer konnte im Dacarbazin-Arm nur bei einem Patienten bestimmt werden und betrug 7,1 Wochen.

Ähnlich wie für die vom Prüfarzt beurteilten bestätigten Ansprechrates, waren die durch unabhängige Beurteilung der verblindeten Daten bestimmten bestätigten Ansprechrates etwas niedriger als die unbestätigten Ansprechrates. Aber auch hier zeigte sich mit 50% (95% KI: 42,4%; 57,1%) Gesamtansprechrates im Dabrafenib-Arm und einer Differenz von 43% (95% KI: 30,0%; 56,7%) im Vergleich zum Dacarbazin-Arm, mit 6% (95% KI: 1,8%; 15,5%), ein deutlicher Unterschied zu Gunsten von Dabrafenib. Unter Dabrafenib hatten 3% der Patienten ein vollständiges und 47% ein teilweises Ansprechen, während unter Dacarbazin 1 (2%) Patient ein bestätigtes vollständiges Ansprechen und nur 5% der Patienten ein bestätigtes teilweises Ansprechen hatten. Die Ansprechdauer betrug für 25 (27%) Patienten, die nach dem Ansprechen unter Dabrafenib einen Progress erlitten oder verstorben sind, im Median 5,5 Monate (95% KI: 5,0; 6,7). Die Ansprechdauer im Dacarbazin-Arm konnte für keinen der 4 Patienten mit Ansprechen bestimmt werden.

Die vom Prüfarzt beurteilte unbestätigte Gesamtansprechrates in der Crossover-Phase (n=28) lag bei 46% (n=13; 95% KI: 27,5%; 66,1%) (Quelle: (⁶²GlaxoSmithKline Group 2012), Tabelle 7.3005) und damit deutlich über der Gesamtansprechrates in der Dacarbazin Behandlungsgruppe 24% (n=15, 95% KI: 14,0%; 36,2%). Dabei konnten 7 Patienten (25%), die nach dem Crossover noch keine Follow-up Untersuchung hatten, noch nicht für die Auswertung des Ansprechens herangezogen werden. Die bestätigte Gesamtansprechrates konnte noch nicht bestimmt werden, da die mediane Dauer der Therapie mit Dabrafenib nach Crossover nur 2,8 Monate beträgt (15 Crossover-Patienten (54%) wurden weniger als 3 Monate mit Dabrafenib behandelt) (s. dazu auch Tabellen 23 und 8.0003 im (⁶²GlaxoSmithKline Group 2012)). Daher konnte die zweite Untersuchung für die Bestätigung der Beurteilung, die gemäß Studienprotokoll erst 4,1 Monate (18 Wochen) nach Crossover geplant ist, noch nicht bei ausreichend vielen Patienten durchgeführt werden.

Die Ansprechdauer, basierend auf 5 (38%) der 13 Crossover Patienten mit einem Ansprechen, lag bei 10,3 Wochen (2,4 Monaten). In Anbetracht der kurzen Behandlungsdauer mit Dabrafenib nach Crossover stellt dies jedoch nur ein vorläufiges Ergebnis dar, das sich mit längerem Follow-up noch verändern kann.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-7: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend

4.3.1.3.1.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.3.1.3.1.4.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität 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
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von „EORTC QLQ-C30“

Studie	Operationalisierung
BRF113683 (BREAK-3)	<p>Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 Version 3.0 besteht aus 30 Fragen, ist modular aufgebaut und umfasst insgesamt 15 Subskalen. Dies sind 5 Funktionsskalen (Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion, Soziale Funktion) und 9 Symptomskalen (Müdigkeit, Erbrechen/Übelkeit, Schmerz, Atemprobleme, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Durchfall, finanzielle Auswirkungen der Erkrankung), die jeweils aus mindestens einer und bis zu 5 Fragen bestehen können, und der Gesamtlebensqualität/QoL.</p> <p>Zur Beantwortung der Fragen für die Funktions- und Symptomskalen wurden den Patienten 4 Antwortkategorien („überhaupt nicht“, „wenig“, „mäßig“, „sehr“) vorgegeben. Die beiden für die Gesamtlebensqualität verwendeten Fragen zum Gesundheitszustand und der Lebensqualität während der letzten Woche vor der Befragung wurden unter Verwendung einer 7 stufigen Likert-Skala, die von „sehr schlecht“ bis „ausgezeichnet“ reicht, abgefragt.</p> <p>Für die Funktionsskalen und die Gesamtlebensqualität stehen höhere Werte für einen besseren Zustand bzw. Befinden des Patienten, während für die Symptomskalen höhere Werte eine schlechtere Lebensqualität bedeuten.</p> <p>Die Datenerhebung für den EORTC QLQ-C30 erfolgte zum Screening, zu den Studienwochen 6, 12, 15, bei Krankheitsprogression und ca. 30 Tage (± 7) nach Progression.</p> <p>Um eine Verzerrung der Patientenantworten zu vermeiden, wurde der Fragebogen jeweils vor der Durchführung der Studienvisite an den Patienten ausgehändigt, also bevor die Patienten den Prüfartzt konsultierten, über ihren Krankheitszustand informiert wurden oder sonstige Untersuchungen oder Behandlungen durchgeführt wurden.</p> <p>Die einzelnen Werte der Befragung wurden gemäß der Anweisungen des Scoring-Manuals der EORTC Quality Life Group, wie im SAP detailliert beschrieben, transformiert und zu Skalenwerten zusammengefasst. Die Skalenwerte wurden nur für Patienten mit Baselinewerten und mindestens einem Wert nach Baseline berechnet.</p> <p>Die Skalenwerte für die 15 Subskalen des EORTC-QLQ-C30 wurden für alle Erhebungszeitpunkte, ebenso wie ihre Veränderungen zu Baseline, deskriptiv dargestellt.</p> <p>Die Veränderungen der Gesamtlebensqualität und der Subskalen zwischen Baseline und den späteren Erhebungszeitpunkten, sowie zwischen Krankheitsprogression und 30 Tage (± 7) nach Progression, wurden durch eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) nach der Repeated-Measurement Methode analysiert. Für die Analyse wurde ein Modell mit gemischten Effekten und den Baselinewerten der Kovariablen, Zeit, Behandlung und Interaktionsterm von Behandlung und Zeit berücksichtigt. Als Ergebnis wurden der adjustierte Mittelwert und der zugehörige Standardfehler dargestellt. Der Behandlungsunterschied wurde durch die Differenz der adjustierten Mittelwerte mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall und p-Wert dargestellt. Die Analyse des EORTC-QLQ-C30 erfolgte für die ITT Population. Alle für den jeweiligen Zeitpunkt vorliegenden Daten wurden in die Auswertung einbezogen.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

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

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BRF113683 (BREAK-3)	niedrig	nein	nein	nein	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es wurden nur Patienten mit Baselinewert und mindestens einem Nach-Baseliniwert ausgewertet. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor.

Aufgrund des offenen Studiendesigns ist eine relevante Verzerrung des Endpunktes „EORTC QLQ-C30“ nicht auszuschließen. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30“ wurde mit „hoch“ 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.

Tabelle 4-29: „Gesundheitsbezogenen Lebensqualität EORTC QLQ-C30“ Werte zu Studienbeginn (Baseline) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	EORTC QLQ-C30 – Werte zu Studienbeginn (Baseline) Datenschnitt 25. Juni 2012			
BRF113683 (BREAK-3)	Funktionsskala/ Symptomskala	Statistik	Dabrafenib N = 187	Dacarbazin N = 63
	Gesamtlebensqualität	n	181	60
		Mittelwert (SD)	67,127 (22,6644)	67,639 (20,4177)
		Median (min, max)	66,667 (0,00; 100,00)	75,000 (16,67; 100,00)
	Körperliche Funktion	n	180	60
		Mittelwert (SD)	83,593 (19,7101)	86,222 (18,9306)
		Median (min, max)	93,333 (13,33; 100,00)	93,333 (26,67; 100,00)
	Rollenfunktion	n	180	59
		Mittelwert (SD)	75,093 (30,2328)	77,119 (30,6223)
		Median (min, max)	83,333 (0,00; 100,00)	83,333 (0,00; 100,00)

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

Studie	EORTC QLQ-C30 – Werte zu Studienbeginn (Baseline) Datenschnitt 25. Juni 2012			
BRF113683 (BREAK-3)	Funktionsskala/ Symptomskala	Statistik	Dabrafenib N = 187	Dacarbazin N = 63
	Emotionale Funktion	n	180	60
		Mittelwert (SD)	72,639 (22,3932)	71,944 (20,5828)
		Median (min, max)	75,000 (0,00; 100,00)	75,000 (8,33; 100,00)
	Kognitive Funktion	n	180	59
		Mittelwert (SD)	87,685 (17,8242)	88,983 (15,9652)
		Median (min, max)	100,000 (0,00; 100,00)	100,000 (16,67; 100,00)
	Soziale Funktion	n	179	59
		Mittelwert (SD)	75,978 (28,4354)	75,424 (25,7746)
		Median (min, max)	83,333 (0,00; 100,00)	83,333 (0,00; 100,00)
	Müdigkeit	n	178	60
		Mittelwert (SD)	27,341 (26,1744)	25,185 (24,4519)
		Median (min, max)	22,222 (0,00; 100,00)	22,222 (0,00; 100,00)
	Erbrechen/Übelkeit	n	179	60
		Mittelwert (SD)	7,169 (16,6609)	10,833 (20,3142)
		Median (min, max)	0,000 (0,00; 100,00)	0,000 (0,00; 83,33)
	Schmerz	n	181	60
		Mittelwert (SD)	26,519 (30,8257)	22,222 (26,8684)
		Median (min, max)	16,667 (0,00; 100,00)	16,667 (0,00; 100,00)
	Atemprobleme	n	182	60
		Mittelwert (SD)	13,553 (22,1486)	10,556 (21,6909)
		Median (min, max)	0,000 (0,00; 100,00)	0,000 (0,00; 100,00)
	Schlaflosigkeit	n	182	60
		Mittelwert (SD)	28,571 (29,1359)	24,444 (31,2132)
		Median (min, max)	33,333 (0,00; 100,00)	0,000 (0,00; 100,00)
	Appetitverlust	n	182	60
		Mittelwert (SD)	15,385 (27,0541)	15,556 (25,6491)

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

Studie		EORTC QLQ-C30 – Werte zu Studienbeginn (Baseline) Datenschnitt 25. Juni 2012		
BRF113683 (BREAK-3)	Funktionsskala/ Symptomskala	Statistik	Dabrafenib N = 187	Dacarbazin N = 63
		Median (min, max)	0,000 (0,00; 100,00)	0,000 (0,00; 100,00)
	Verstopfung	n	178	60
		Mittelwert (SD)	8,801 (21,0505)	8,889 (22,0141)
		Median (min, max)	0,000 (0,00; 100,00)	0,000 (0,00; 100,00)
	Durchfall	n	178	60
		Mittelwert (SD)	5,431 (12,3445)	8,333 (16,9468)
		Median (min, max)	0,000 (0,00; 33,33)	0,000 (0,00; 66,67)
	finanzielle Auswirkungen der Erkrankung	n	180	59
		Mittelwert (SD)	20,370 (31,5911)	23,164 (29,8491)
		Median (min, max)	0,000 (0,00; 100,00)	0,000 (0,00; 100,00)

SD= Standardabweichung

Quelle: (⁶⁷GlaxoSmithKline 2012), Tabelle 9.0018

Tabelle 4-30: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Gesamtlebensqualität

Studie		EORTC QLQ-C30 - Gesamtlebensqualität Datenschnitt 25. Juni 2012		
BRF113683 (BREAK-3)	Statistik	Dabrafenib N = 187	Dacarbazin N = 63	Dabrafenib vs. Dacarbazin
Gesamtlebensqualität				
Baseline	n	181	60	
	Mittelwert (SD)	67,127 (22,6644)	67,639 (20,4177)	
	Median (min, max)	66,667 (0,00; 100,00)	75,000 (16,67; 100,00)	
Woche 6				
	n	165	34	
	Mittelwert (SD)	70,505 (19,2706)	71,814 (19,0267)	
	Median (min, max)	75,000 (0,00; 100,00)	75,000 (25,00; 100,00)	

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

Studie		EORTC QLQ-C30 - Gesamtlebensqualität		
		Datenschnitt 25. Juni 2012		
BRF113683 (BREAK-3)	Statistik	Dabrafenib N = 187	Dacarbazin N = 63	Dabrafenib vs. Dacarbazin
Veränderung zu Baseline	n	160	33	
	Mittelwert (SD)	2,917 (18,8367)	0,505 (17,6702)	
	Median (min, max)	0,000 (-50,00; 66,67)	0,000 (-50,00; 33,33)	
Woche 12	n	137	19	
	Mittelwert (SD)	71,898 (17,5329)	72,368 (20,0410)	
	Median (min, max)	75,000 (16,67; 100,00)	75,000 (33,33; 100,00)	
Veränderung zu Baseline	n	132	19	
	Mittelwert (SD)	2,146 (21,7117)	1,316 (20,4621)	
	Median (min, max)	0,000 (-66,67; 83,33)	0,000 (-50,00; 33,33)	
Woche 15	n	136	17	
	Mittelwert (SD)	69,730 (21,5120)	75,000 (17,4304)	
	Median (min, max)	75,000 (8,33; 100,00)	83,333 (25,00; 100,00)	
Veränderung zu Baseline	n	131	17	
	Mittelwert (SD)	-0,827 (23,0165)	3,922 (14,4691)	
	Median (min, max)	0,000 (-91,67; 83,33)	0,000 (-16,67; 41,67)	
Krankheitsprogression	n	47	27	
	Mittelwert (SD)	54,965 (25,7531)	59,568 (20,8914)	
	Median (min, max)	58,333 (16,67; 100,00)	66,667 (16,67; 100,00)	
Veränderung zu Baseline	n	47	26	
	Mittelwert (SD)	-8,333 (22,7223)	-10,897 (16,9590)	
	Median (min, max)	0,000 (-66,67; 33,33)	-12,500 (-50,00; 33,33)	

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

Studie		EORTC QLQ-C30 - Gesamtlebensqualität Datenschnitt 25. Juni 2012		
BRF113683 (BREAK-3)	Statistik	Dabrafenib N = 187	Dacarbazin N = 63	Dabrafenib vs. Dacarbazin
30 Tage nach Krankheitsprogression	n	15	7	
	Mittelwert (SD)	52,778 (29,1525)	70,238 (18,5450)	
	Median (min, max)	50,000 (0,00; 100,00)	75,000 (41,67; 91,67)	
Veränderung zu Baseline	n	14	7	
	Mittelwert (SD)	-17,262 (32,7618)	9,524 (14,7734)	
	Median (min, max)	-8,333 (-83,33; 25,00)	8,333 (-8,33; 33,33)	
Gruppenvergleich				
Veränderung von Baseline zu				
Woche 6	n	160	33	
	Adj. Mittelwert (SE)	2,00 (1,234)	1,30 (2,725)	
	Gruppenunterschied (KI)			0,698 (-5,206; 6,601)
	p-Wert			0,816
Woche 12	n	132	19	
	Adj. Mittelwert (SE)	2,47 (1,441)	0,55 (3,740)	
	Gruppenunterschied (KI)			1,920 (-5,997; 9,838)
	p-Wert			0,633
Woche 15	n	131	17	
	Adj. Mittelwert (SE)	-0,13 (1,660)	4,84 (4,533)	
	Gruppenunterschied (KI)			-4,969 (-14,50; 4,566)
	p-Wert			0,305
Krankheitsprogression	n	47	26	
	Adj. Mittelwert (SE)	-12,06 (3,015)	-10,37 (3,950)	
	Gruppenunterschied (KI)			-1,690 (-11,60; 8,215)
	p-Wert			0,735

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

Studie		EORTC QLQ-C30 - Gesamtlebensqualität Datenschnitt 25. Juni 2012		
BRF113683 (BREAK-3)	Statistik	Dabrafenib N = 187	Dacarbazin N = 63	Dabrafenib vs. Dacarbazin
Veränderung von Krankheitsprogression zu				
30 Tage nach Krankheitsprogression	n	9	3	
	Adj. Mittelwert (SE)	-6,208 (7,5545)	7,512 (13,153)	
	Gruppenunterschied (KI)			-13,7203 (-48,17; 20,726)
	p-Wert			0,391
SD= Standardabweichung, SE = Standardfehler, KI=Konfidenzintervall				

Quelle: (⁶⁷GlaxoSmithKline 2012), Tabellen 9.0018-20, 9.0036

Tabelle 4-31: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Emotionale Funktion

Studie		EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion Datenschnitt 25. Juni 2012		
BRF113683 (BREAK-3)	Statistik	Dabrafenib N = 187	Dacarbazin N = 63	Dabrafenib vs. Dacarbazin
Emotionale Funktion				
Baseline	n	180	60	
	Mittelwert (SD)	72,639 (22,3932)	71,944 (20,5828)	
	Median (min, max)	75,000 (0,00; 100,00)	75,000 (8,33; 100,00)	
Woche 6	n	165	34	
	Mittelwert (SD)	80,152 (20,8124)	74,510 (20,9156)	
	Median (min, max)	83,333 (0,00; 100,00)	83,333 (8,33; 100,00)	
Veränderung zu Baseline	n	159	33	
	Mittelwert (SD)	6,971 (19,2117)	-3,535 (21,3509)	
	Median (min, max)	0,000 (-41,67; 75,00)	0,000 (-58,33; 33,33)	
Woche 12	n	135	17	
	Mittelwert (SD)	81,852 (18,6302)	74,510 (17,5472)	
	Median (min, max)	83,333 (16,67; 100,00)	75,000 (33,33; 100,00)	

Studie		EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion Datenschnitt 25. Juni 2012		
BRF113683 (BREAK-3)	Statistik	Dabrafenib N = 187	Dacarbazin N = 63	Dabrafenib vs. Dacarbazin
Veränderung zu Baseline	n	129	17	
	Mittelwert (SD)	8,656 (22,1315)	-5,882 (13,7452)	
	Median (min, max)	8,333 (-50,00; 100,00)	-8,333 (-33,33; 16,67)	
Woche 15	n	138	18	
	Mittelwert (SD)	82,065 (18,0087)	78,704 (17,4386)	
	Median (min, max)	83,333 (25,00; 100,00)	83,333 (41,67; 100,00)	
Veränderung zu Baseline	n	132	18	
	Mittelwert (SD)	7,639 (22,0609)	-3,704 (19,6419)	
	Median (min, max)	4,167 (-41,67; 100,00)	0,000 (-58,33; 33,33)	
Krankheitsprogression	n	47	27	
	Mittelwert (SD)	65,780 (25,9036)	67,284 (19,8722)	
	Median (min, max)	75,000 (0,00; 100,00)	66,667 (16,67; 100,00)	
Veränderung zu Baseline	n	47	26	
	Mittelwert (SD)	-1,773 (25,4154)	-1,282 (17,9029)	
	Median (min, max)	0,000 (-91,67; 50,00)	0,000 (-33,33; 41,67)	
30 Tage nach Krankheitsprogression	n	16	6	
	Mittelwert (SD)	71,875 (32,0409)	68,056 (30,0077)	
	Median (min, max)	79,167 (0,00; 100,00)	75,000 (8,33; 91,67)	
Veränderung zu Baseline	n	15	6	
	Mittelwert (SD)	-2,222 (11,9799)	-8,333 (17,4801)	
	Median	0,000	-4,167	

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

Studie		EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion		
		Datenschnitt 25. Juni 2012		
BRF113683 (BREAK-3)	Statistik	Dabrafenib N = 187	Dacarbazin N = 63	Dabrafenib vs. Dacarbazin
	(min, max)	(-41,67; 8,33)	(-33,33; 8,33)	
Gruppenvergleich				
Veränderung von Baseline zu				
Woche 6	n	159	33	
	Adj. Mittelwert (SE)	6,54 (1,370)	-1,01 (3,011)	
	Gruppenunterschied (KI)			7,546 (1,021; 14,072)
	p-Wert			0,024
Woche 12	n	129	17	
	Adj. Mittelwert (SE)	8,32 (1,436)	-0,33 (3,827)	
	Gruppenunterschied (KI)			8,649 (0,579; 16,719)
	p-Wert			0,036
Woche 15	n	132	18	
	Adj. Mittelwert (SE)	7,52 (1,464)	1,93 (3,920)	
	Gruppenunterschied (KI)			5,587 (-2,678; 13,851)
	p-Wert			0,184
Krankheitsprogression	n	47	26	
	Adj. Mittelwert (SE)	-4,88 (3,000)	-4,29 (4,023)	
	Gruppenunterschied (KI)			-0,594 (-10,57; 9,383)
	p-Wert			0,906
Veränderung von Krankheitsprogression zu				
30 Tage nach Krankheitsprogression	n	9	3	
	Adj. Mittelwert (SE)	-1,867 (3,4982)	-5,510 (6,0840)	
	Gruppenunterschied (KI)			3,642 (-12,28; 19,567)
	p-Wert			0,617
SD= Standardabweichung, SE = Standardfehler, KI=Konfidenzintervall				

Quelle: (⁶⁷GlaxoSmithKline 2012), Tabellen 9.0018-19, 9.0023, 9.0039

Tabelle 4-32: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Schmerz

Studie	EORTC QLQ-C30 – Schmerz			
	Datenschnitt 25. Juni 2012			
BRF113683 (BREAK-3)	Statistik	Dabrafenib N = 187	Dacarbazin N = 63	Dabrafenib vs. Dacarbazin
	Statistik	Dabrafenib	Dacarbazin	Dabrafenib vs. Dacarbazin
Schmerz				
Baseline	n	181	60	
	Mittelwert (SD)	26,519 (30,8257)	22,222 (26,8684)	
	Median (min, max)	16,667 (0,00; 100,00)	16,667 (0,00; 100,00)	
Woche 6	n	166	33	
	Mittelwert (SD)	20,984 (23,7077)	17,677 (24,9789)	
	Median (min, max)	16,667 (0,00; 100,00)	0,000 (0,00; 83,33)	
Veränderung zu Baseline	n	161	32	
	Mittelwert (SD)	-3,830 (31,7460)	-1,042 (21,9716)	
	Median (min, max)	0,000 (-100,00; 83,33)	0,000 (-50,00; 50,00)	
Woche 12	n	137	19	
	Mittelwert (SD)	19,100 (22,2820)	14,035 (16,9086)	
	Median (min, max)	16,667 (0,00; 83,33)	0,000 (0,00; 50,00)	
Veränderung zu Baseline	n	132	19	
	Mittelwert (SD)	-2,399 (30,0644)	1,754 (18,3373)	
	Median (min, max)	0,000 (-100,00; 66,67)	0,000 (-33,33; 33,33)	
Woche 15	n	137	18	
	Mittelwert (SD)	19,343 (23,2416)	19,444 (26,3523)	
	Median (min, max)	16,667 (0,00; 100,00)	8,333 (0,00; 100,00)	
Veränderung zu Baseline	n	132	18	
	Mittelwert (SD)	-0,758 (29,0406)	9,259 (23,0247)	

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

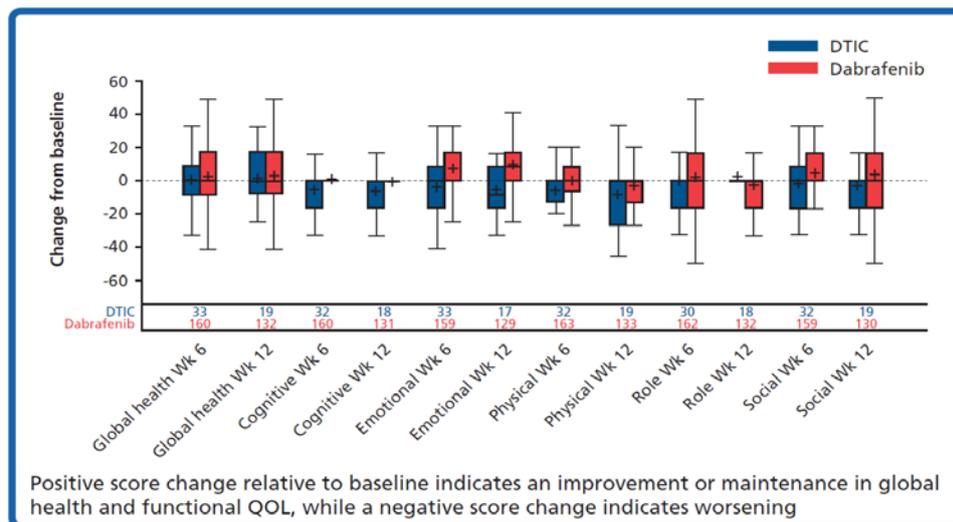
Studie		EORTC QLQ-C30 – Schmerz Datenschnitt 25. Juni 2012		
BRF113683 (BREAK-3)	Statistik	Dabrafenib N = 187	Dacarbazin N = 63	Dabrafenib vs. Dacarbazin
	Statistik	Dabrafenib	Dacarbazin	Dabrafenib vs. Dacarbazin
	Median (min, max)	0,000 (-83,33; 100,00)	0,000 (-33,33; 83,33)	
Krankheitsprogression	n	47	27	
	Mittelwert (SD)	38,298 (34,9110)	30,864 (26,4348)	
	Median (min, max)	33,333 (0,00; 100,00)	16,667 (0,00; 100,00)	
Veränderung zu Baseline	n	47	26	
	Mittelwert (SD)	1,418 (39,9017)	7,051 (22,6927)	
	Median (min, max)	0,000 (-100,00; 100,00)	8,333 (-50,00; 50,00)	
30 Tage nach Krankheitsprogression	n	16	7	
	Mittelwert (SD)	30,208 (34,0037)	19,048 (22,4198)	
	Median (min, max)	25,000 (0,00; 100,00)	16,667 (0,00; 50,00)	
Veränderung zu Baseline	n	15	7	
	Mittelwert (SD)	12,222 (36,4423)	11,905 (15,8532)	
	Median (min, max)	0,000 (-33,33; 100,00)	0,000 (0,00; 33,33)	
Gruppenvergleich				
Veränderung von Baseline zu				
Woche 6	n	161	32	
	Adj. Mittelwert (SE)	-2,05 (1,778)	-3,16 (3,944)	
	Gruppenunterschied (KI)			1,108 (-7,432; 9,647)
	p-Wert			0,798
Woche 12	n	132	19	
	Adj. Mittelwert (SE)	-3,59 (1,777)	-4,05 (4,504)	
	Gruppenunterschied (KI)			0,460 (-9,098; 10,019)

Studie		EORTC QLQ-C30 – Schmerz Datenschnitt 25. Juni 2012		
BRF113683 (BREAK-3)	Statistik	Dabrafenib N = 187	Dacarbazin N = 63	Dabrafenib vs. Dacarbazin
	Statistik	Dabrafenib	Dacarbazin	Dabrafenib vs. Dacarbazin
	p-Wert			0,924
Woche 15	n	132	18	
	Adj. Mittelwert (SE)	-3,16 (1,908)	-0,20 (5,021)	
	Gruppenunterschied (KI)			-2,956 (-13,56; 7,642)
	p-Wert			0,583
Krankheitsprogression	n	47	26	
	Adj. Mittelwert (SE)	13,45 (4,446)	8,15 (5,916)	
	Gruppenunterschied (KI)			5,300 (-9,434; 20,035)
	p-Wert			0,476
Veränderung von Krankheitsprogression zu				
30 Tage nach Krankheitsprogression	n	9	3	
	Adj. Mittelwert (SE)	5,217 (8,4698)	-4,539 (14,676)	
	Gruppenunterschied (KI)			9,7561 (-28,59; 48,098)
	p-Wert			0,579
SD= Standardabweichung, SE = Standardfehler, KI=Konfidenzintervall				

Quelle: (⁶⁷GlaxoSmithKline 2012), Tabellen 9.0018-19, 9.0028, 9.0044

Die detaillierten Daten für alle Funktions- und Symptomskalen sind in (⁶⁷GlaxoSmithKline 2012) Tabellen 9.0018-50, aufgeführt.

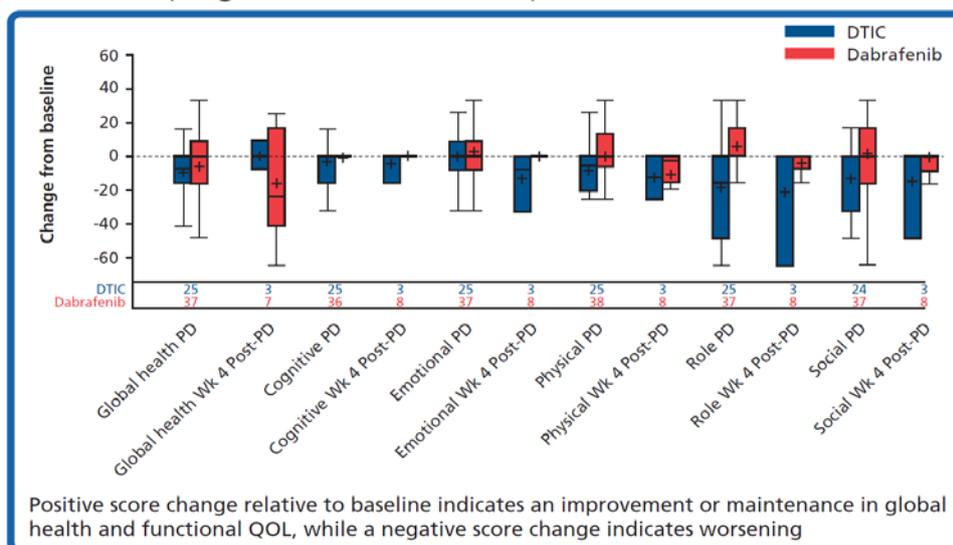
Figure 2: Summary of change for functional dimensions from baseline, during treatment (randomized phase)



Ein Ansteigen der Werte der Gesamtlebensqualität und der Funktionsskalen bedeutet eine Verbesserung für den Patienten

Abbildung 4-8: Veränderung der Gesamtlebensqualität und Funktionsskalenwerte von Baseline zu Woche 6 und Woche 12 (Quelle: (80)Grob et al. 2012), Datenschnitt: 19. Dezember 2011)

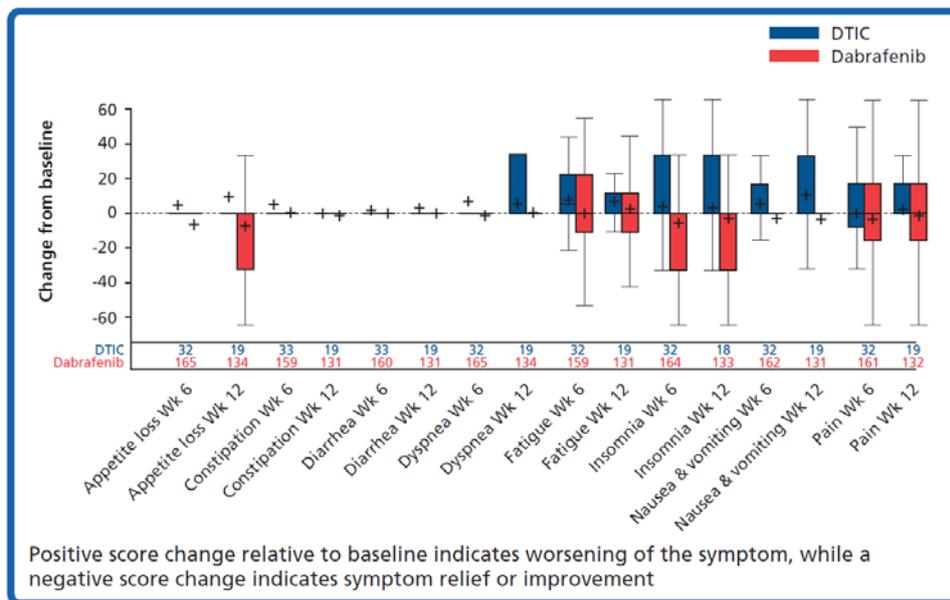
Figure 3: Summary of change for functional dimensions from baseline at progression (randomized phase)



Ein Ansteigen der Werte der Gesamtlebensqualität und der Funktionsskalen bedeutet eine Verbesserung für den Patienten

Abbildung 4-9: Veränderung der Gesamtlebensqualität und Funktionsskalenwerte von Baseline zu Krankheitsprogress und 30 Tage nach Krankheitsprogress (Quelle: (80)Grob et al. 2012), Datenschnitt: 19. Dezember 2011)

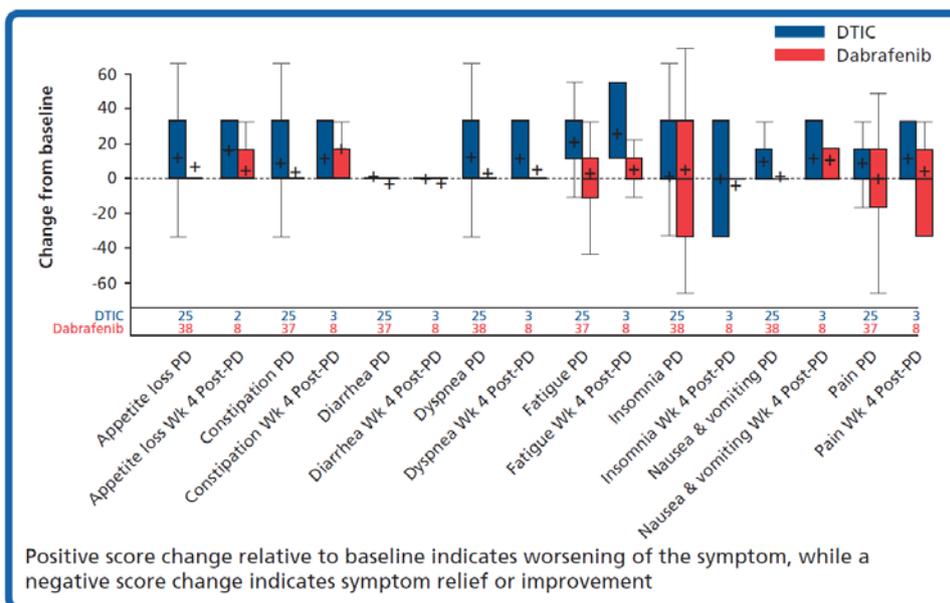
Figure 4: Summary of change for symptom dimensions from baseline during treatment (randomized phase)



Ein Ansteigen der Werte der Symptomskalen bedeutet eine Verschlechterung für den Patienten

Abbildung 4-10: Veränderung der Symptomskalenwerte von Baseline zu Woche 6 und Woche 12 (Quelle: (80)Grob et al. 2012), Datenschnitt: 19. Dezember 2011)

Figure 5: Summary of change for symptom dimensions from baseline at progression (randomized phase)



Ein Ansteigen der Werte der Symptomskalen bedeutet eine Verschlechterung für den Patienten

Abbildung 4-11: Veränderung der Symptomskalenwerte von Baseline zu Krankheitsprogress und 30 Tage nach Krankheitsprogress (Quelle: (80)Grob et al. 2012), Datenschnitt: 19. Dezember 2011)

Für den EORTC-QLQ-C30 Fragebogen bedeutet ein Ansteigen der Werte für die Gesamtlebensqualität und die Funktionsskalen eine Verbesserung für den Patienten, während ein Ansteigen der Symptomskalenwerte eine Zunahme bzw. Verschlechterung der jeweiligen Symptome bedeutet. Für den EORTC-QLQ-C30 wurden klinisch bedeutende Veränderungen etabliert und als „klein“, „moderat“ oder „groß“ kategorisiert. Eine Veränderung des Mittelwertes einer Skala um 5 bis 10 Punkte wird als „klein“, eine Veränderung 10 bis 20 Punkte als „moderat“ und eine Veränderung um mehr als 20 Punkte als „groß“ bezeichnet (⁸¹Osoba et al. 1998).

In beiden Behandlungsarmen haben mindestens 90% der Patienten den EORTC QLQ-C30 Fragebogen zu Studienbeginn (Baseline) beantwortet. Die meisten Patienten im Dabrafenib-Arm (81%) haben den Fragebogen zu allen vorgesehenen Zeitpunkten beantwortet oder dies an höchstens 2 der geplanten Zeitpunkte nicht getan. Der entsprechende Anteil der Patienten im Dacarbazin-Arm liegt bei 63% (Tabelle 9.0001 im Studienbericht (⁶⁷GlaxoSmithKline 2012)).

Die Werte für die verschiedenen Funktions- und Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 Fragebogens zu Studienbeginn waren mit mittleren Unterschieden von maximal 5 Punkten in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (siehe Tabelle 4-29).

Im Dacarbazin-Arm verschlechterten sich alle Funktionsskalenwerte für die Beobachtungszeitpunkte an Woche 6 (um 1 bis 6 Punkte verringert), 12 (um 2 bis 8 Punkte verringert) und 15 (um 4 bis 7 Punkte verringert), mit Ausnahme von leichten Verbesserungen um 3 und 1 Punkt bei der Rollenfunktion an Woche 12 und 15, sowie der im Vergleich zu Studienbeginn unveränderten Sozialen Funktion an Woche 15. Im Vergleich dazu verbesserten sich alle Funktionsskalenwerte im Dabrafenib-Arm von Studienbeginn bis Woche 6 und nur 3 verschlechterten sich geringfügig um maximal 4 Punkte bis zur Woche 15. Ein klinisch bedeutender Unterschied zwischen den Behandlungsarmen von mehr als 10 Punkten zeigte sich in der Emotionalen Funktion an den Wochen 6, 12 und 15.

In der Gesamtlebensqualität zeigte sich für die Wochen 6 und 12 nach Studienbeginn eine numerische Verbesserung und ein im Dabrafenib-Arm im Vergleich zum Dacarbazin-Arm größerer Anstieg (2 bis 3 Punkte im Vergleich zu 0,5 bis 1 Punkt). Diese Unterschiede sind jedoch nicht statistisch signifikant oder klinisch bedeutend. Dieses Ergebnis zeigte sich auch bei der zeitabhängigen Analyse des Behandlungseffektes durch eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) nach der Repeated-Measurement Methode. Bis zum Krankheitsprogress verschlechterte sich der Wert für die Gesamtlebensqualität. Lediglich im Dacarbazin-Arm zeigte sich, basierend auf nur wenigen Beobachtungen, in Woche 15 (n=17) und 30 Tage nach Krankheitsprogress (n= 7) wieder eine leichte Verbesserung der Gesamtlebensqualität um 4 bzw. 10 Punkte.

Bei den Symptomskalen zeigte sich insgesamt eine Tendenz zu Gunsten des Dabrafenib-Arms, für den im Vergleich zum Dacarbazin-Arm mehrheitlich niedrigere Werte beobachtet wurden. Mit Ausnahme von „Müdigkeit“ und „Finanzielle Auswirkungen der Erkrankung“ (um 0,5 bis 2 Punkte erhöht) zu allen Erhebungszeitpunkten bis Woche 15 und „Atemprobleme“ an Woche 12 (unveränderter Wert) zeigten im Dabrafenib-Arm alle Symptomskalen bis Woche 15 zum Teil kleine klinische Verbesserungen (um 0,2 bis 9

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

Punkte verringert). Die größten Verbesserungen wurden für „Erbrechen/Übelkeit“, „Schmerz“, „Schlaflosigkeit“ und „Appetitverlust“ beobachtet.

Im Gegensatz dazu zeigte sich für den Dacarbazin-Arm nur für „Schmerz“ an Woche 6 eine geringfügige Verbesserung, während sich für alle anderen Symptomskalenwerte und Zeitpunkte keine Veränderung oder eine Verschlechterung zeigte (0 bis maximal 13 Punkte erhöht).

Bei der zeitabhängigen Analyse des Behandlungseffektes, gemessen mittels der Veränderung der Werte vom Studienbeginn durch eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) nach der Repeated-Measurement Methode, zeigten sich für „Emotionale Funktion“ und „Durchfall“ an Woche 6 und 12, für „Erbrechen/Übelkeit“ an Woche 12 und 15, sowie für „Appetitverlust“ an Woche 12 ein signifikanter Unterschied zugunsten von Dabrafenib.

Beim Vergleich der Veränderungen von Studienbeginn zum Zeitpunkt des Krankheitsprogresses zeigte sich in beiden Behandlungsarmen für alle Funktions- und Symptomskalen, mit nur einer Ausnahme für „Durchfall“ im Dabrafenib-Arm, eine Verschlechterung. Auch zum Zeitpunkt 30 Tage nach Krankheitsprogression zeigte sich, mit Ausnahme von „Durchfall“ und „Atemprobleme“ im Dabrafenib-Arm, eine Verschlechterung im Vergleich zu Studienbeginn.

Beim Vergleich der Behandlungsarme an Hand der Veränderung der Werte zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression bis 30 Tage nach Krankheitsprogression zeigten sich keine einheitliche Tendenz und keine signifikanten Unterschiede für einen der beiden Behandlungsarme.

In Bezug auf die Lebensqualität ergeben sich geringe Vorteile für Dabrafenib in der Kategorie „Emotionale Funktion“ gegenüber der Behandlung mit Dacarbazin. Die Therapie mit Dabrafenib erfolgt somit unter Erhalt bzw. in einzelnen Kategorien tendenziell verbesserter Lebensqualität. Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend

4.3.1.3.1.4.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität 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
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität EQ-5D“

Studie	Operationalisierung
BRF113683 (BREAK-3)	<p>Der Fragebogen EQ-5D misst 5 Dimensionen (Mobilität, Fähigkeit zur Selbstversorgung, Alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen, Angst) des aktuellen Gesundheitszustands und enthält zusätzlich eine visuelle Analogskala (VAS) zur Selbstbewertung des aktuellen Gesundheitszustandes, die von 0= Schlechtester denkbarer Gesundheitszustand bis 100= Bester denkbarer Gesundheitszustand reicht. Die Datenerhebung für den EQ-5D erfolgte zum Screening, zu den Studienwochen 6, 12, 15, bei Krankheitsprogression und ca. 30 Tage (\pm 7) nach Progression. Um eine Verzerrung der Patientenantworten zu vermeiden, wurde der Fragebogen jeweils vor der Durchführung der Studiervisite an den Patienten ausgehändigt, also bevor die Patienten den Prüfarzt konsultierten, über ihren Krankheitszustand informiert wurden oder sonstige Untersuchungen oder Behandlungen durchgeführt wurden.</p> <p>Aus den einzelnen Werten der 5 Dimensionen wurden gemäß der Anweisungen des EQ-5D Benutzerhandbuches, wie im SAP detailliert beschrieben, ein Utility Score berechnet, der zwischen 0 (schlechteste Lebensqualität) und 1 (beste Lebensqualität) liegt. Der VAS Score entspricht dem auf der VAS markierten Wert.</p> <p>Die einzelnen Dimensionen werden mit absoluten und relativen Häufigkeiten dargestellt. Der EQ-5D Utility Score und der VAS Score werden für alle Erhebungszeitpunkte, ebenso wie ihre Veränderungen zu Baseline, deskriptiv dargestellt.</p> <p>Die Veränderungen des EQ-5D Utility Scores und des VAS Scores zwischen Baseline und den späteren Erhebungszeitpunkten, sowie zwischen Krankheitsprogression und 30 Tage (\pm 7) nach Progression, wurden durch eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) nach der Repeated-Measurement Methode analysiert. Für die Analyse wurde ein Modell mit gemischten Effekten und den Kovariablen Baselinewert, Zeit, Behandlung und Interaktionsterm von Behandlung und Zeit berücksichtigt. Als Ergebnis wurden der adjustierte Mittelwert und der zugehörige Standardfehler dargestellt. Der Behandlungsunterschied wurde durch die Differenz der adjustierten Mittelwerte mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall und p-Wert dargestellt. Die Analyse des EQ-5D erfolgte für die ITT Population. Alle für den jeweiligen Zeitpunkt vorliegenden Daten wurden in die Auswertung einbezogen.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität EQ-5D“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BRF113683 (BREAK-3)	niedrig	nein	nein	nein	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es wurden nur Patienten mit Baselinewert und mindestens einem Nach-Baseliniwert ausgewertet. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte, liegen nicht vor.

Aufgrund des offenen Studiendesigns ist eine relevante Verzerrung des Endpunktes „EQ-5D“ nicht auszuschließen. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt „EQ-5D“ wurde mit „hoch“ 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.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität EQ-5D“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – EQ5D Utility Score

Studie Visite	EQ-5D Utility score Datenschnitt 25. Juni 2012			
	Statistik	Dabrafenib N = 187	Dacarbazin N = 63	Dabrafenib vs. Dacarbazin
BRF113683 (BREAK-3)				
EQ-5D Utility score				
Baseline	n	184	59	
	Mittelwert (SD)	0,724 (0,2657)	0,717 (0,3097)	
	Median (min, max)	0,752 (-0,32; 1,00)	0,760 (-0,24; 1,00)	
Woche 6	n	166	33	
	Mittelwert (SD)	0,774 (0,2148)	0,787 (0,2481)	
	Median	0,796	0,848	

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

Studie Visite	EQ-5D Utility score Datenschnitt 25. Juni 2012			
BRF113683 (BREAK-3)	Statistik	Dabrafenib N = 187	Dacarbazin N = 63	Dabrafenib vs. Dacarbazin
	(min, max)	(-0,08; 1,00)	(-0,07; 1,00)	
Veränderung zu Baseline	n	165	32	
	Mittelwert (SD)	0,035 (0,2358)	0,013 (0,1844)	
	Median (min, max)	0,000 (-0,88; 0,91)	0,000 (-0,38; 0,64)	
Woche 12	n	136	19	
	Mittelwert (SD)	0,795 (0,1930)	0,824 (0,1796)	
	Median (min, max)	0,796 (-0,07; 1,00)	0,848 (0,49; 1,00)	
Veränderung zu Baseline	n	134	19	
	Mittelwert (SD)	0,041 (0,2313)	0,068 (0,2372)	
	Median (min, max)	0,000 (-0,92; 0,96)	0,000 (-0,31; 0,64)	
Woche 15	n	135	18	
	Mittelwert (SD)	0,777 (0,2064)	0,845 (0,1626)	
	Median (min, max)	0,796 (-0,00; 1,00)	0,848 (0,52; 1,00)	
Veränderung zu Baseline	n	134	18	
	Mittelwert (SD)	0,006 (0,2383)	0,071 (0,2962)	
	Median (min, max)	0,000 (-0,69; 0,84)	0,000 (-0,31; 0,79)	
Krankheitsprogression	n	47	27	
	Mittelwert (SD)	0,589 (0,3746)	0,669 (0,2933)	
	Median (min, max)	0,691 (-0,59; 1,00)	0,725 (-0,07; 1,00)	
Veränderung zu Baseline	n	47	26	
	Mittelwert (SD)	-0,072 (0,3834)	-0,053 (0,3188)	
	Median (min, max)	0,000 (-1,59; 0,53)	0,000 (-0,71; 0,93)	
30 Tage nach Krankheitsprogression	n	16	7	
	Mittelwert (SD)	0,693 (0,3949)	0,699 (0,2730)	
	Median (min, max)	0,770 (-0,59; 1,00)	0,691 (0,26; 1,00)	

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

Studie Visite	EQ-5D Utility score Datenschnitt 25. Juni 2012			
BRF113683 (BREAK-3)	Statistik	Dabrafenib N = 187	Dacarbazin N = 63	Dabrafenib vs. Dacarbazin
Veränderung zu Baseline	n	16	7	
	Mittelwert (SD)	-0,136 (0,2626)	-0,085 (0,2505)	
	Median (min, max)	0,000 (-0,89; 0,15)	0,000 (-0,59; 0,22)	
Gruppenvergleich				
Veränderung von Baseline zu				
Woche 6	n	165	32	
	Adj. Mittelwert (SE)	0,028 (0,0143)	0,023 (0,0326)	
	Gruppenunterschied (KI)			0,0046 (-0,0657; 0,0749)
	p-Wert			0,898
Woche 12	n	134	19	
	Adj. Mittelwert (SE)	0,048 (0,0146)	0,053 (0,0375)	
	Gruppenunterschied (KI)			-0,0049 (-0,0844; 0,0746)
	p-Wert			0,903
Woche 15	n	134	18	
	Adj. Mittelwert (SE)	0,014 (0,0168)	0,086 (0,0447)	
	Gruppenunterschied (KI)			-0,0721 (-0,1664; 0,0222)
	p-Wert			0,133
Krankheitsprogression	n	47	26	
	Adj. Mittelwert (SE)	-0,116 (0,0496)	-0,077 (0,0635)	
	Gruppenunterschied (KI)			-0,0387 (-0,1991; 0,1218)
	p-Wert			0,632
Veränderung von Krankheitsprogression zu				
30 Tage nach Krankheitsprogression	n	9	3	
	Adj. Mittelwert (SE)	-0,079 (0,0665)	-0,007 (0,1164)	
	Gruppenunterschied (KI)			-0,0718 (-0,3775; 0,2340)
	p-Wert			0,608
SD= Standardabweichung, SE = Standardfehler, KI=Konfidenzintervall				

Tabelle 4-36: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität EQ-5D“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – VAS Score

Studie Visite	EQ-5D - VAS score Datenschnitt 25. Juni 2012			
	Statistik	Dabrafenib N = 187	Dacarbazin N = 63	Dabrafenib vs. Dacarbazin
EQ-5D VAS score				
Baseline	n	183	58	
	Mittelwert (SD)	64,4 (26,88)	61,8 (30,57)	
	Median (min, max)	70,0 (0; 100)	75,5 (3; 100)	
Woche 6				
	n	165	33	
	Mittelwert (SD)	69,6 (24,16)	70,9 (21,26)	
	Median (min, max)	75,0 (5; 100)	75,0 (9; 100)	
Veränderung zu Baseline				
	n	164	31	
	Mittelwert (SD)	4,8 (21,07)	3,8 (30,74)	
	Median (min, max)	1,0 (-88; 73)	0,0 (-86; 78)	
Woche 12				
	n	136	19	
	Mittelwert (SD)	69,7 (25,82)	70,5 (27,03)	
	Median (min, max)	79,0 (0; 100)	80,0 (7; 100)	
Veränderung zu Baseline				
	n	133	18	
	Mittelwert (SD)	3,6 (23,95)	5,7 (34,25)	
	Median (min, max)	0,0 (-88; 67)	0,0 (-86; 73)	
Woche 15				
	n	138	18	
	Mittelwert (SD)	70,6 (23,18)	69,8 (27,50)	
	Median (min, max)	75,0 (6; 100)	80,0 (9; 100)	
Veränderung zu Baseline				
	n	135	17	
	Mittelwert (SD)	3,2 (24,67)	5,3 (44,33)	
	Median (min, max)	0,0 (-87; 72)	1,0 (-86; 77)	
Krankheitsprogression				
	n	46	27	
	Mittelwert (SD)	60,7 (26,20)	57,0 (22,94)	
	Median (min, max)	62,5 (7; 100)	60,0 (7; 98)	
Veränderung				
	n	46	26	

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

Studie Visite	EQ-5D - VAS score Datenschnitt 25. Juni 2012			
BRF113683 (BREAK-3)	Statistik	Dabrafenib N = 187	Dacarbazin N = 63	Dabrafenib vs. Dacarbazin
zu Baseline				
	Mittelwert (SD)	-3,4 (24,57)	-8,5 (17,17)	
	Median (min, max)	0,0 (-75; 65)	-7,5 (-50; 30)	
30 Tage nach Krankheitsprogression	n	15	7	
	Mittelwert (SD)	64,4 (26,65)	70,9 (26,28)	
	Median (min, max)	60,0 (10; 100)	88,0 (30; 90)	
Veränderung zu Baseline	n	15	7	
	Mittelwert (SD)	-2,3 (24,26)	11,0 (32,89)	
	Median (min, max)	0,0 (-41; 60)	0,0 (-15; 82)	
Gruppenvergleich				
Veränderung von Baseline zu				
Woche 6	n	164	31	
	Adj. Mittelwert (SE)	4,099 (1,4968)	4,578 (3,4389)	
	Gruppenunterschied (KI)			-0,4785 (-7,876; 6,9190)
	p-Wert			0,899
Woche 12	n	133	18	
	Adj. Mittelwert (SE)	2,863 (1,8157)	4,297 (4,7268)	
	Gruppenunterschied (KI)			-1,4340 (-11,43; 8,5592)
	p-Wert			0,777
Woche 15	n	135	17	
	Adj. Mittelwert (SE)	3,018 (1,8521)	3,934 (4,9662)	
	Gruppenunterschied (KI)			-0,9166 (-11,38; 9,5468)
	p-Wert			0,863
Krankheitsprogression	n	46	26	
	Adj. Mittelwert (SE)	-4,313 (3,0300)	-8,913 (3,9426)	
	Gruppenunterschied (KI)			4,6007 (-5,312; 14,513)
	p-Wert			0,358

Studie Visite	EQ-5D - VAS score Datenschnitt 25. Juni 2012			
BRF113683 (BREAK-3)	Statistik	Dabrafenib N = 187	Dacarbazin N = 63	Dabrafenib vs. Dacarbazin
Veränderung von Krankheitsprogression zu				
30 Tage nach Krankheitsprogression	n	9	3	
	Adj. Mittelwert (SE)	-0,948 (3,3143)	5,510 (5,7558)	
	Gruppenunterschied (KI)			-6,4575 (-21,51; 8,5970)
	p-Wert			0,357

Quelle: (⁶⁷GlaxoSmithKline 2012), Tabelle 9.0066-67, 9.0073, 9.0080)

In beiden Behandlungsarmen haben mindestens 90% der Patienten den EQ-5D Fragebogen und die visuelle Analogskala (VAS) zu Studienbeginn (Baseline) beantwortet. Die meisten Patienten im Dabrafenib-Arm (86%) haben den Fragebogen zu allen vorgesehenen Zeitpunkten beantwortet oder dies an höchstens 2 der geplanten Zeitpunkten nicht getan. Der entsprechende Anteil der Patienten im Dacarbazin-Arm liegt bei 70% (Tabelle 9.0060 im Studienbericht (⁶⁷GlaxoSmithKline 2012)).

Die Werte für den EQ-5D Utility Score und den VAS Score zu Studienbeginn waren in beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

In den Wochen 6, 12 und 15 erhöhte bzw. verbesserte sich der EQ-5D Utility Score in beiden Behandlungsarmen geringfügig, während er zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression und 30 Tage nach Krankheitsprogression im Vergleich zu Studienbeginn in beiden Behandlungsarmen niedriger war. Zu keinem Erhebungszeitpunkt zeigte sich in der mit Baselinewerten adjustierten Kovarianzanalyse ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In den Wochen 6, 12 und 15 erhöhte bzw. verbesserte sich der VAS Score in beiden Behandlungsarmen um 3 bis 6 Punkte, mit einer etwas größeren Erhöhung (1 Punkt) für den Dabrafenib-Arm zu Woche 6 und einer etwas größeren Erhöhung (2 Punkte) für den Dacarbazin-Arm zu Woche 12 und 15. Bei der zeitabhängigen Analyse des Behandlungseffektes, gemessen mittels der Veränderung der Werte vom Studienbeginn, durch eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) nach der Repeated-Measurement Methode ergab sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (p-Werte zwischen 0,777 und 0,899). Zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression zeigte sich ein nicht signifikanter Unterschied (p=0,358) zu Gunsten des Dabrafenib-Arms, mit einer Verringerung der VAS Werte um 3,5 im Dabrafenib-Arm und 8,5 im Dacarbazin-Arm im Vergleich zum Studienbeginn. Die Erhöhung des VAS Wertes vom Zeitpunkt der Krankheitsprogression bis 30 Tage nach Krankheitsprogression war im Dacarbazin-Arm größer, zeigte aber in der mit den Baselinewerten adjustierten Kovarianzanalyse keine Signifikanz (p=0,357).

Die Therapie mit Dabrafenib erfolgt somit unter Erhalt der Lebensqualität.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend

4.3.1.3.1.5 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
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
BRF113683 (BREAK-3)	<p>Die unerwünschten Ereignisse waren sekundärer Endpunkt der Studie.</p> <p>Der Beobachtungszeitraum für die hier präsentierten unerwünschten Ereignisse war die randomisierte Phase, von der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum frühesten Eintreten eines der folgenden Zeitpunkte: 28 Tage nach letztmaliger Einnahme der randomisierten Studienmedikation, Tag der ersten Einnahme von Dabrafenib für Crossover Patienten des Dacarbazinarmes, letzter Studienkontakt oder Tod.</p> <p>Alle unerwünschten Ereignisse wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert und mit ihren absoluten und relativen Häufigkeiten dargestellt. Patienten, bei denen dasselbe Ereignis mehr als einmal auftrat, wurden bei der Berechnung der Häufigkeiten nur einmal gezählt. Für den Vergleich der beiden Behandlungsarme wurde das relative Risiko mit zugehörigem asymptotischen 95% Konfidenzintervall und der p-Wert des zweiseitigen Fisher's Exact Test berechnet.</p> <p>Die folgenden Kategorien unerwünschter Ereignisse wurden zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschte Ereignisse - Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten - Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führten - Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Behandlungsunterbrechung oder Dosisveränderung führten - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, vordefiniert als: <ul style="list-style-type: none"> – Kutanes Plattenepithelkarzinom [cuSCC] – Aktinische Keratose – Keratoakanthom – Behandlungsbedingte Malignome (außer cuSCC und Grunderkrankung) – Fieber – Abnormale Auswurfraction – Herzklappenveränderungen – Uveitis – Neutropenie – Nierenversagen - Arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse (nach Einschätzung des Prüfarztes) - Schwerwiegende arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse (nach Einschätzung des Prüfarztes) <p>Unerwünschte Ereignisse wurden auch getrennt nach Alter, Geschlecht und Krankheitsstadium bei Baseline ausgewertet (siehe Subgruppenanalysen)</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BRF113683 (BREAK-3)	niedrig	nein	nein	nein	nein	niedrig

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene ist für alle betrachteten Endpunkte identisch und im Detail in Anhang 4-G dargelegt.

Zur „adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips“: Die Analyse der unerwünschten Ereignisse in der Studie BRF113683 (BREAK-3) erfolgte für die „as treated“ Population. Die Patienten werden in Übereinstimmung mit der tatsächlich verabreichten Studienmedikation einer Behandlungsgruppe zugeordnet. In der Analyse berücksichtigt wurden alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten („Safety-Population“). Die Frage nach der Umsetzung des ITT-Prinzips ist für den Endpunkt daher mit „Nein“ zu beantworten; die durchgeführte Analyse („as treated“ bzw. „Safety-Population“) entspricht gängiger Praxis.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Beurteilung des Verzerrungspotenzials wurde für alle Endpunkte, die unter „unerwünschte Ereignisse“ subsummiert wurden (siehe Tabelle 4-37 Operationalisierung), einheitlich durchgeführt.

Bei der Studie BRF113683 (BREAK-3) handelt es sich um eine offene Studie, trotzdem sind die Endpunkte „unerwünschte Ereignisse“ auch bei einem offenen Studiendesign wenig verzerrungsanfällig. Bereits die unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile der verglichenen Substanzen würden eine Verblindung weitgehend aufheben.

Die Analyse der unerwünschten Ereignisse erfolgte für die „as treated“ Population. Die Patienten werden in Übereinstimmung mit der tatsächlich verabreichten Studienmedikation einer Behandlungsgruppe zugeordnet. Die Frage nach der Umsetzung des ITT Prinzips ist für diese Endpunkte daher nicht zutreffend.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die unter „unerwünschte Ereignisse“ subsummierten Endpunkte wurde mit „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.

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

Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Unerwünschte Ereignisse in der randomisierten Phase Datenschnitt 19. Dezember 2011			
	Endpunkt	Anzahl (%) der Patienten		RR (95% KI ^a) p-Wert*
BRF113683 (BREAK-3)		Dabrafenib (N=187)	Dacarbazin (N=59)	Dabrafenib vs. Dacarbazin
	Gesamtrate UE	185 (99)	54 (92)	1,08 (1,00; 1,17) 0,0097
	UEs, CTCAE-Grad ≥ 3	63 (34)	25 (42)	0,80 (0,56; 1,14) 0,2755
	SUEs	43 (23)	13 (22)	1,04 (0,60; 1,80) 1,0000
	SUEs, die zum Tod führten	1 (<1)	0	- 1,0000
	UEs, die zum Therapieabbruch führten	5 (3)	2 (3)	0,79 (0,16; 3,96) 0,6744
	UEs, die zur Behandlungsunterbrechung oder Behandlungsverzögerung führten	51 (27)	16 (27)	1,01 (0,62; 1,62) 1,0000
	UEs, die zur Dosisanpassung führten	34 (18)	10 (17)	1,07 (0,56; 2,04) 1,0000
	UEs von besonderem Interesse:			
	Kutanes Plattenepithelkarzinom	9 (5)	0	- 0,1193
	Aktinische Keratose	12 (6)	0	- 0,0752
	Keratoakanthom	5 (3)	0	- 0,3415
	Behandlungsbedingte Malignome	6 (3)	0	- 0,3404
	Fieber	53 (28)	6 (10)	2,79 (1,26; 6,15) 0,0047
	Abnormale Auswurfraction	3 (2)	0	- 1,0000
	Herzklappenveränderungen	3 (2)	0	- 1,0000
	Uveitis	1 (<1)	0	- 1,0000
	Neutropenie (nur SUEs oder UEs mit Schweregrade 3 oder 4)	1 (<1)	9 (15)	0,04 (0,00; 0,27) <0,0001
	Nierenversagen	0	0	-
	Arzneimittelbedingte UEs	164 (88)	43 (73)	1,20 (1,02; 1,42) 0,0128

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

Studie	Unerwünschte Ereignisse in der randomisierten Phase Datenschnitt 19. Dezember 2011			
	Endpunkt	Anzahl (%) der Patienten		RR (95% KI ^a) p-Wert*
BRF113683 (BREAK-3)	Arzneimittelbedingte SUEs	Dabrafenib (N=187)	Dacarbazin (N=59)	Dabrafenib vs. Dacarbazin
		28 (15)	2 (3)	4,42 (1,08; 17,99) 0,0205
<p>* p-Wert des zweiseitigen Fisher's Exact Test RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis ^a Asymptotisches 95% Konfidenzintervall</p>				

Quelle: (⁶⁶GlaxoSmithKline 2011), Tabelle 8.1001, 8.1601)Tabelle 4-40: Unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in einem der beiden Behandlungsarmen aufgetreten sind

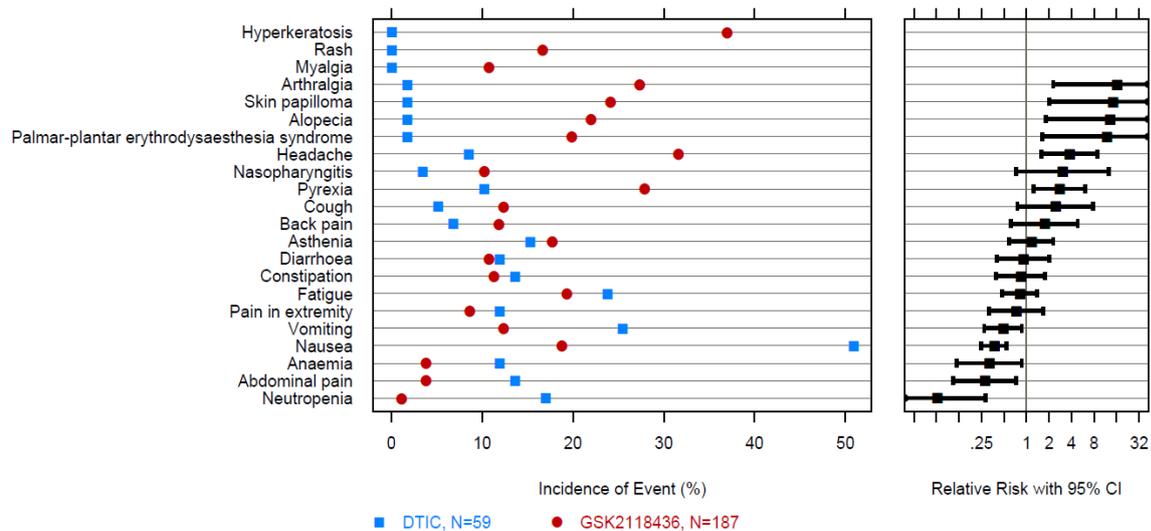
Studie	Unerwünschte Ereignisse in der Randomisierten Phase $\geq 5\%$ der Patienten in einem der beiden Behandlungsarmen Datenschnitt 19. Dezember 2011		
	System Organ Klasse/ Unerwünschtes Ereignis	Anzahl (%) der Patienten	
BRF113683 (BREAK-3)		Dabrafenib (N=187)	Dacarbazin (N=59)
		Gesamtrate UE Anzahl der Patienten mit mindestens 1 UE	185 (99)
	Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
	Mindestens 1 UE	149 (80)	14 (24)
	Hyperkeratose	69 (37)	0
	Alopezie	41 (22)	1 (2)
	Palmar-plantares Erythrodyssäthesie-Syndrom	37 (20)	1 (2)
	Hautausschlag	31 (17)	0
	Trockene Haut	16 (9)	0
	Erythem	14 (7)	1 (2)
	Aktinische Keratose	12 (6)	0
	Pruritus	10 (5)	1 (2)
	Hautläsion	9 (5)	0
	Hyperhidrose	7 (4)	3 (5)
	Lichtempfindlichkeitsreaktion	3 (2)	3 (5)
	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Mindestens 1 UE	120 (64)	29 (49)	

Studie	Unerwünschte Ereignisse in der Randomisierten Phase \geq5% der Patienten in einem der beiden Behandlungsarmen Datenschnitt 19. Dezember 2011		
BRF113683 (BREAK-3)	System Organ Klasse/ Unerwünschtes Ereignis	Anzahl (%) der Patienten	
		Dabrafenib (N=187)	Dacarbazin (N=59)
	Fieber	52 (28)	6 (10)
	Fatigue	36 (19)	14 (24)
	Asthenie	33 (18)	9 (15)
	Schüttelfrost	17 (9)	1 (2)
	Periphere Ödeme	9 (5)	5 (8)
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
	Mindestens 1 UE	87 (47)	40 (68)
	Übelkeit	35 (19)	30 (51)
	Erbrechen	23 (12)	15 (25)
	Verstopfung	21 (11)	8 (14)
	Durchfall	20 (11)	7 (12)
	Schmerzen im Oberbauch	9 (5)	1 (2)
	Bauchschmerzen	7 (4)	8 (14)
	Skelettmuskulatur-, Bindegewebe- und Knochenerkrankungen		
	Mindestens 1 UE	100 (53)	16 (27)
	Arthralgie	51 (27)	1 (2)
	Rückenschmerzen	22 (12)	4 (7)
	Myalgie	20 (11)	0
	Schmerzen in den Extremitäten	16 (9)	7 (12)
	Schmerzen des Bewegungsapparates	13 (7)	2 (3)
	Erkrankungen des Nervensystems		
	Mindestens 1 UE	93 (50)	13 (22)
	Kopfschmerzen	59 (32)	5 (8)
	Parästhesie	11 (6)	2 (3)
	Schwindelgefühl	8 (4)	3 (5)
	Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)		
	Mindestens 1 UE	80 (43)	2 (3)
	Hautpapillom	45 (24)	1 (2)
	Papillom	13 (7)	0
	Seborrhoische Keratose	10 (5)	0
	Akrochordon	9 (5)	0

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

Studie	Unerwünschte Ereignisse in der Randomisierten Phase $\geq 5\%$ der Patienten in einem der beiden Behandlungsarmen Datenschnitt 19. Dezember 2011		
	System Organ Klasse/ Unerwünschtes Ereignis	Anzahl (%) der Patienten	
		Dabrafenib (N=187)	Dacarbazin (N=59)
BRF113683 (BREAK-3)	Melanozytischer Nävus	9 (5)	0
	Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
	Mindestens 1 UE	59 (32)	16 (27)
	Nasopharyngitis	19 (10)	2 (3)
	Harnwegsinfekt	2 (1)	4 (7)
	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
	Mindestens 1 UE	52 (28)	11 (19)
	Husten	23 (12)	3 (5)
	Atemnot	12 (6)	2 (3)
	Schmerzen im Mund-Rachenbereich	9 (5)	1 (2)
	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
	Mindestens 1 UE	33 (18)	7 (12)
	Verminderter Appetit	16 (9)	5 (8)
	Untersuchungen		
	Mindestens 1 UE	26 (14)	9 (15)
	Gewichtsabnahme	9 (5)	1 (2)
	Verringerte Thrombozytenzahl	0	5 (8)
	Verringerte Lymphozytenzahl	0	3 (5)
	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
	Mindestens 1 UE	12 (6)	16 (27)
	Anämie	7 (4)	7 (12)
	Neutropenie	2 (1)	10 (17)
	Leukopenie	1 (<1)	6 (10)
	Thrombozytopenie	1 (<1)	5 (8)
	Psychiatrische Erkrankungen		
	Mindestens 1 UE	13 (7)	7 (12)
	Angstzustände	6 (3)	5 (8)

Quelle: (⁶²GlaxoSmithKline Group 2012),Tabelle 31, 8.1003, 8.1005)



Quelle: (⁶²GlaxoSmithKline Group 2012), Abbildung 18.0001)

Abbildung 4-12: Die häufigsten Unerwünschten Ereignisse in der randomisierten Phase aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, sortiert nach dem relativen Risiko

Berichtet werden alle Unerwünschten Ereignisse in der randomisierten Phase, die bis zum 19. Dezember 2011, dem Datenschnitt für die geplante und primäre Auswertung der Studie BRF113683 (BREAK-3), aufgetreten sind.

Der Beobachtungszeitraum der randomisierten Phase erstreckt sich von der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum frühesten Eintreten eines der folgenden Zeitpunkte: Tag 28 nach letztmaliger Einnahme der randomisierten Studienmedikation, Tag der ersten Einnahme von Dabrafenib für Crossover Patienten des Dacarbazin-Arms, letzter Studienkontakt oder Tod. Die Einnahme der Studienmedikation erfolgte, mit Ausnahme vom Auftreten anderer Gründe, bis zum Krankheitsprogress.

Dadurch ergibt sich für die beiden Behandlungsarme ein deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeitraum, da die Zeit bis zur Krankheitsprogression im Vergleich zu Dacarbazin unter Dabrafenib erheblich länger ist.

Bis zum Datenschnitt der Studie BRF113683 (BREAK-3) (19. Dezember 2011) war die mediane Zeit unter Studienmedikation mit Dabrafenib 4,9 Monate (Mittelwert: 5,0, Standardabweichung: 1,86), wohingegen sie mit Dacarbazin nur 2,8 Monate (Mittelwert: 3,2, Standardabweichung: 2,12) betrug (⁶²GlaxoSmithKline Group 2012), Tabellen 8.0001, 8.0002) – dies entspricht einem absoluten Unterschied (der Mediane) von 1,9 Monaten und damit eine entsprechende zusätzliche Beobachtungszeit für den Dabrafenib-Arm; das Verhältnis (der Mediane) beträgt 1,75, so dass Patienten im Dabrafenib-Arm im Schnitt 1,75-mal so lange beobachtet wurden wie Patienten im Dacarbazin-Arm. Unadjustiert sind die unerwünschten Ereignisse daher zu Ungunsten von Dabrafenib verzerrt.

Unerwünschte Ereignisse

Die Mehrheit der Patienten in beiden Behandlungsarmen, 99% im Dabrafenib-Arm und 92% im Dacarbazin-Arm, hatten mindestens ein unerwünschtes Ereignis (Relatives Risiko: 1,08, 95%-KI (1,00; 1,17)). Die häufigsten unerwünschten Ereignisse (20% der Patienten) im Dabrafenib-Arm waren (bevorzugte Begriffe gemäß MedDRA, preferred terms) Hyperkeratose, Kopfschmerzen, Fieber, Arthralgie, Papillom der Haut, Haarausfall und Palmar-plantares Erythrodyssästhesie-Syndrom. Jedes dieser Ereignisse wurde häufiger für Patienten im Dabrafenib-Arm berichtet. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse (20% der Patienten) im Dacarbazin-Arm waren Fatigue, Übelkeit und Erbrechen und wurden häufiger für Patienten im Dacarbazin-Arm berichtet. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse (5% der Patienten) sind, geordnet nach ihrer Häufigkeit im Dabrafenib-Arm, in Tabelle 31 des Studienberichts dargestellt (⁶²GlaxoSmithKline Group 2012).

Unerwünschte Ereignisse des Schweregrads ≥ 3

Der Anteil der Patienten, die unerwünschte Ereignisse des Schweregrads ≥ 3 hatten, war mit 34% im Dabrafenib-Arm geringer als im Dacarbazin-Arm (42%) (Relatives Risiko: 0,80, 95%-KI (0,56; 1,14)),

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse des Schweregrads ≥ 3 im Dabrafenib -Arm waren mit jeweils 3% der Patienten Fieber, Plattenepithelkarzinome und Rückenschmerzen. Keines dieser Ereignisse war vom Schweregrad 4 oder 5.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse des Schweregrades ≥ 3 im Dacarbazin-Arm waren Neutropenie (14%), Thrombozytopenie (5%) und mit jeweils 3% der Patienten Appetitlosigkeit, Knochenschmerzen, Anämie und Leukopenie. Davon waren Neutropenie (7%), Thrombozytopenie (3%) und Anämie (2%) vom Schweregrad 4.

Insgesamt waren unerwünschte Ereignisse des Schweregrads 4 häufiger im Dacarbazin-Arm (14%, 8 Patienten) als im Dabrafenib-Arm (4%, 7 Patienten). Unerwünschte Ereignisse des Schweregrads 4 im Dabrafenib-Arm waren: Hyperkeratose, grippeartige Erkrankung, Verschlechterung des Allgemeinzustands, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Dünndarmperforation, Lipaseerhöhung, psychotische Erkrankung, die jeweils bei einem Patienten auftraten. Davon wurden Hyperkeratose, grippeähnliche Erkrankung, Verschlechterung des Allgemeinzustands als arzneimittelbedingt eingestuft. Unerwünschte Ereignisse des Schweregrads 4 im Dacarbazin-Arm waren: Neutropenie (4 Patienten), Thrombozytopenie (2 Patienten), sowie Schmerz, Bauchschmerzen, Anämie, febrile Neutropenie, Milzruptur und Leberschmerzen, die jeweils bei einem Patienten auftraten. Davon wurden alle Fälle von Neutropenie (4 Patienten) und Thrombozytopenie (2 Patienten) als arzneimittelbedingt eingestuft. Die unerwünschten Ereignisse vom Schweregrad ≥ 3 sind in Tabelle 8.1002 der Zusatzanalysen dargestellt (⁶²GlaxoSmithKline Group 2012; ⁶⁶GlaxoSmithKline 2011), Tabelle 8.1002).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Das Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) war mit 23% und 22% im Dacarbazin-Arm vergleichbar (Relatives Risiko: 1,04, 95%-KI (0,60; 1,80)), wobei im Dabrafenib-Arm (28 von 43) im Vergleich zum Dacarbazin-Arm (2 von 13) mehr SUEs von den Prüfarzten auf die Studienmedikation zurückgeführt wurden.

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

Die meisten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse im Dabrafenib-Arm waren Plattenepithelkarzinome (5%, berichtet als Plattenepithelkarzinom (4%) bzw. Plattenepithelkarzinom der Haut (2%)), Fieber (4%) und malignes Melanom (2%); fast alle dieser Fälle (17 von 20) wurden als arzneimittelbedingt bewertet.

Das häufigste schwerwiegende unerwünschte Ereignis im Dacarbazin-Arm waren Bauchschmerzen (3%), die als nicht arzneimittelbedingt bewertet wurden.

Die häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse^{9%}(der Patienten) sind, geordnet nach ihrer Häufigkeit im Dabrafenib-Arm, in Tabelle 38 des (⁶²GlaxoSmithKline Group 2012) dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten

In der Studie BRF113683 (BREAK-3) wurde für einen Patienten im Dabrafenib-Arm ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, das zum Tod führte, berichtet.

Dieses SUE war Sterbehilfe und wurde vom Prüfarzt als nicht arzneimittelbedingt beurteilt.

Für den Dacarbazin-Arm wurde ein unerwünschtes Ereignis (partieller Darmverschluss), das zum Tod führte, berichtet. Als Ursache dieses UEs wurde vom Prüfarzt die Grunderkrankung angegeben, weshalb es nicht als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis klassifiziert wurde.

Bis zum Datenschnitt der Studie BRF113683 (BREAK-3) (19. Dezember 2011) verstarben im Studienverlauf insgesamt 21 Patienten (11%) im Dabrafenib-Arm, davon 8 Patienten (4%) innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dabrafenib-Dosis. Im Dacarbazin-Arm verstarben insgesamt 9 Patienten (15%) während des Studienverlaufs und 4 Patienten (7%) innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dacarbazin-Dosis. Bis auf einen Todesfall, der als SUE dokumentiert wurde (Sterbehilfe), verstarben alle Patienten an der Krankheitsprogression (⁶²GlaxoSmithKline Group 2012).

Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führten

Bis zum Datenschnitt der Studie BRF113683 (BREAK-3) am 19. Dezember 2011 führten unerwünschte Ereignisse bei 5 Patienten (3%) im Dabrafenib-Arm und bei 2 Patienten (3%) im Dacarbazin-Arm zu einem Therapieabbruch (Relatives Risiko: 0,79, 95%-KI (0,16; 3,96)). Keines der einzelnen UEs, die zu einem Therapieabbruch führten, trat innerhalb eines Behandlungsarmes bei mehr als einem Patienten auf. Die unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, sind in der Tabelle 40 des (⁶²GlaxoSmithKline Group 2012) dargestellt.

Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Behandlungsunterbrechung oder Behandlungsverzögerung führten

Der Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zur Behandlungsunterbrechung oder Behandlungsverzögerung führten, war mit 27% in beiden Behandlungsarmen gleich (Relatives Risiko: 1,01, 95%-KI (0,62, 1,62)).

Die unerwünschten Ereignisse, die am häufigsten (3%) zu einer Behandlungsunterbrechung oder Behandlungsverzögerung führten, waren wie folgt: Fieber (11%), palmar-plantares

Erythrodyssästhesie-Syndrom (3%) und Schüttelfrost (3%) im Dabrafenib-Arm, sowie Neutropenie (14%), Thrombozytopenie (7%) und Leukopenie (3%) im Dacarbazin-Arm. Die unerwünschten Ereignisse, die in mindestens 1 % der Patienten zur Behandlungsunterbrechung oder Behandlungsverzögerung führten, sind in der Tabelle 43 des (⁶²GlaxoSmithKline Group 2012) dargestellt.

Unerwünschte Ereignisse, die zur Dosisanpassung führten

Der Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die zur Dosisanpassung führten, war mit 18% im Dabrafenib-Arm und 17% im Dacarbazin-Arm vergleichbar (Relatives Risiko: 1,07, 95%-KI (0,56, 2,04)).

Die unerwünschten Ereignisse, die am häufigsten ($\geq 3\%$) zu einer Dosisanpassung führten, waren Fieber (9%), palmar-plantares Erythrodyssästhesie-Syndrom (3%) und Schüttelfrost (3%) im Dabrafenib-Arm, sowie Neutropenie (10%) und Thrombozytopenie (3%) im Dacarbazin-Arm. Die unerwünschten Ereignisse, die in mindestens 1 % der Patienten zur Behandlungsunterbrechung oder Behandlungsverzögerung führten, sind in der Tabelle 41 des (⁶²GlaxoSmithKline Group 2012) dargestellt.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Events of special interest)

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Kutanes Plattenepithelkarzinom [cuSCC], Aktinische Keratose, Keratoakanthom, behandlungsbedingte Malignome, Fieber, Abnormale Auswurfraction, Herzklappenveränderungen, Uveitis, Neutropenie, Nierenversagen) wurden, wegen ihres möglichen Zusammenhanges mit Dabrafenib oder anderen Kinase-Inhibitoren, der in klinischen und prä-klinischen Studien beobachtet wurde, prospektiv im Analyseplan definiert.

Der Umgang mit allen unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse bezüglich Dosismodifikation oder Behandlungsunterbrechung erfolgte gemäß Studienprotokoll.

Untersuchungen auf maligne Hautläsionen (Kutanes Plattenepithelkarzinom [cuSCC], Aktinische Keratose, Keratoakanthom) wurden in der Studie BRF113683 (BREAK-3) dem Studienprotokoll entsprechend an Baseline, für die ersten 8 Wochen alle 4 Wochen und danach bis zum Ende der Studie alle 8 Wochen durchgeführt. Patienten wurden, wenn dies medizinisch indiziert war, an einen Dermatologen verwiesen, und die Ereignisse wurden durch Pathologieberichte des Dermatologen bestätigt.

Kutanes Plattenepithelkarzinom (cuSCC)

Das unerwünschte Ereignis „kutanes Plattenepithelkarzinom“ beinhaltet folgende bevorzugte Begriffe gemäß MedDRA: Plattenepithelkarzinom und Plattenepithelkarzinom der Haut (MedDRA preferred terms „Squamous cell carcinoma“, „Squamous cell carcinoma of skin“). Kutane Plattenepithelkarzinome wurden bei 9 Patienten (5%) im Dabrafenib-Arm berichtet, im Dacarbazin-Arm trat kein entsprechendes Ereignis auf. Alle Ereignisse wurden gemäß Studienprotokoll als SUEs dokumentiert und vom Prüfarzt als arzneimittelbedingt bewertet. Der maximale Schweregrad dieser Ereignisse war Grad 3, der für 8 Patienten bestimmt wurde; ein Patient hatte Schweregrad 2 als maximalen Schweregrad. Keines der Ereignisse führte zu einer Änderung oder Unterbrechung der

Studienmedikation. Alle Plattenepithelkarzinome wurden durch eine operative Maßnahme entfernt und die UEs als abgeschlossen klassifiziert.

Aktinische Keratose

Das unerwünschte Ereignis „Aktinische Keratose“ (MedDRA preferred term „Actinic keratosis“) wurde bei 12 Patienten (6%, 18 Ereignisse) im Dabrafenib-Arm berichtet, im Dacarbazin-Arm trat kein entsprechendes Ereignis auf. Alle Ereignisse waren nicht schwerwiegend und wurden vom Prüfarzt als arzneimittelbedingt eingeschätzt. Der maximale Schweregrad dieser Ereignisse war Grad 2, der für 3 Patienten bestimmt wurde; die Mehrheit der Patienten (9) hatte Ereignisse vom Schweregrad 1. Keines der Ereignisse führte zu einer Änderung oder Unterbrechung der Studienmedikation. Bis zum Datenschnitt der BRF113683 (BREAK-3) (19. Dezember 2011) waren die UEs von 10 Patienten abgeschlossen, bei 2 Patienten waren die Ereignisse noch nicht beendet.

Keratoakanthom

Das unerwünschte Ereignis „Keratoakanthom“ (MedDRA preferred term „Keratoacanthoma“) wurde bei 5 Patienten (3%) im Dabrafenib-Arm (insgesamt 13 Ereignisse) beobachtet, im Dacarbazin-Arm trat kein entsprechendes Ereignis auf. Alle Ereignisse waren nicht schwerwiegend. Bei 4 Patienten wurde mindestens ein Ereignis vom Prüfarzt als arzneimittelbedingt eingeschätzt. Der maximale Schweregrad dieser Ereignisse war Grad 2, der für 3 Patienten bestimmt wurde; 2 Patienten hatten Ereignisse vom Schweregrad 1. Keines der Ereignisse führte zu einer Änderung oder Unterbrechung der Studienmedikation. Bis zum Datenschnitt der Studie BRF113683 (BREAK-3) (19. Dezember 2011) waren die UEs von 4 Patienten abgeschlossen, bei einem Patienten war das Ereignis noch nicht beendet.

Behandlungsbedingte Malignome

Das unerwünschte Ereignis „Behandlungsbedingte Malignome (außer Plattenepithelkarzinom und Grunderkrankung)“ beinhaltet folgende bevorzugte Begriffe gemäß MedDRA: Basalzellkarzinom und mycosis fungoides (MedDRA preferred term „Basal cell carcinoma“, „Mycosis fungoides stage I“). Im Dabrafenib-Arm wurden für 5 Patienten (3%) 5 Ereignisse eines Basalzellkarzinoms und bei einem Patienten (<1%) Mycosis fungoides berichtet. Im Dacarbazin-Arm trat kein entsprechendes Ereignis auf.

Die 5 Ereignisse „Basalzellkarzinom“ waren überwiegend nicht schwerwiegend (4 Ereignisse) und vom Schweregrad 1 (1 Ereignis) oder 2 (3 Ereignisse). Ein Basalzellkarzinom war vom Schweregrad 3 und wurde als schwerwiegend eingestuft; 4 Ereignisse wurden vom Prüfarzt als arzneimittelbedingt eingeschätzt. Alle 5 UEs waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts der Studie BRF113683 (BREAK-3) abgeschlossen und hatten keine Änderung oder Unterbrechung der Studienmedikation zur Folge.

Für einen Patienten wurde Mycosis fungoides berichtet. Dieses Ereignis war nicht schwerwiegend und vom Schweregrad 1 und wurde vom Prüfarzt als arzneimittelbedingt eingeschätzt. Es führte zu keiner Änderung oder Unterbrechung der Studienmedikation und war zum Zeitpunkt des Datenschnitts der Studie BRF113683 (BREAK-3) noch nicht beendet.

Bei 3 Patienten (2%) trat ein neues primäres malignes Melanom auf, das durch eine Biopsie bestätigt wurde. Ein UE war vom Schweregrad 2 und 2 UEs vom Schweregrad 3. Zwei Ereignisse wurden vom Prüfarzt als arzneimittelbedingt eingeschätzt und alle 3 Ereignisse wurden als schwerwiegend eingestuft. Jedes neue primäre maligne Melanom wurde durch eine operative Maßnahme entfernt und die UEs als abgeschlossen klassifiziert.

Fieber

Das unerwünschte Ereignis „Fieber“ (MedDRA preferred terms „Pyrexia“, „Body temperature increased“), eines der unter Dabrafenib am häufigsten auftretenden UEs, wurde bei 53 Patienten (28%, 95 Ereignisse) im Dabrafenib-Arm und bei 6 Patienten (10%, 6 Ereignisse) im Dacarbazin-Arm berichtet (Relatives Risiko: 2,79, 95%-KI (1,26, 6,15)). Bei 29 der 53 Patienten im Dabrafenib-Arm, für die mindestens ein UE „Fieber“ berichtet wurde, hat der Prüfarzt einen Zusammenhang mit der Studienmedikation attestiert, und für 7 Patienten wurde mindestens eines der UE als schwerwiegend eingestuft. Die meisten dieser Patienten (89%) hatten UEs mit einem maximalen Schweregrad von 1 oder 2, während 6 Patienten (11%) UEs mit dem maximalen Schweregrad 3 hatten. Bei 27 Patienten (51%) trat das UE „Fieber“ erstmalig innerhalb von 2 Wochen auf, und die meisten dieser UEs (75%) hatten eine Dauer von höchstens 5 Tagen. Bei 20 Patienten (38%) wurde die Behandlung unterbrochen, und bei 16 Patienten wurde die Dosierung der Studienmedikation verringert, während die Dosis der Studienmedikation bei 66% der Patienten unverändert blieb. Bis zum Cut-off der Studie BRF113683 (BREAK-3) (19. Dezember 2011) waren die UEs von 98% der Patienten mit einem UE Fieber abgeschlossen.

Für die 6 Patienten im Dacarbazin-Arm mit einem UE „Fieber“ wurde ein maximaler Schweregrad von 2 (1 Patient) festgestellt. Keines der Ereignisse wurde vom Prüfarzt als schwerwiegend oder als arzneimittelbedingt eingestuft oder führte zu einer Änderung oder Unterbrechung der Studienmedikation. Alle Ereignisse waren bis zum Datenschnitt der Studie BRF113683 (BREAK-3) (19. Dezember 2011) abgeschlossen, wobei 67% der Ereignisse eine Dauer von höchstens 5 Tagen hatten.

Abnormale Auswurffraktion

Das unerwünschte Ereignis „Abnormale Auswurffraktion“ (MedDRA preferred term „Ejection fraction decreased“) wurde bei 3 Patienten (2%) im Dabrafenib-Arm berichtet, im Dacarbazin-Arm trat kein entsprechendes Ereignis auf.

Bei 3 Patienten lag eine mindestens 10%ige Verringerung der linksventrikulären Ejektionsrate bei gleichzeitiger Unterschreitung der unteren Grenze des Normalbereiches vor. Dies wurde bei zwei Patienten gemäß der Protokollvorgaben als SUE vom Schweregrad 2 berichtet. Für den dritten Patient wurde ein SUE „Myokardinfarkt“ berichtet, aufgrund dessen der Patient die Studie abgebrochen hat, und der Prüfarzt hat den Abfall der linksventrikulären Ejektionsrate nicht separat dokumentiert. Ein vierter Patient hat eine 10% Verringerung der linksventrikulären Ejektionsrate und ein entsprechendes UE vom Schweregrad 3 berichtet. Alle 4 Ereignisse wurden vom Prüfarzt als arzneimittelbedingt eingeschätzt.

Zur Bestätigung der vom Prüfarzt ermittelten Ergebnisse der EKG Untersuchung wurden diese EKGs von einem unabhängigen Gutachter beurteilt. Bei einem Patienten wurden die vom Prüfarzt ermittelten Ergebnisse nicht bestätigt. Details zu den einzelnen Patienten sind in Kapitel 8.6.4. des (⁶²GlaxoSmithKline Group 2012) beschrieben.

Herzklappenveränderungen

Das unerwünschte Ereignis „Herzklappenveränderungen“ (MedDRA preferred terms „Mitral valve incompetence“, „Mitral valve disease“, „Tricuspid valve disease“) wurde bei 3 Patienten (2%, 4 Ereignisse) im Dabrafenib-Arm berichtet, im Dacarbazin-Arm trat kein entsprechendes Ereignis auf. Alle Ereignisse waren nicht schwerwiegend, und bei 2 Patienten wurden die Ereignisse vom Prüfarzt als arzneimittelbedingt eingeschätzt; ein Patient beendete wegen diesem Ereignis die Studie vorzeitig. Der maximale Schweregrad dieser Ereignisse war Grad 2, der für einen Patienten bestimmt wurde, 2 Patienten hatten nur Ereignisse vom Schweregrad 1. Ein Ereignis führte zu einer Unterbrechung der Studienmedikation, und ein Ereignis führte zum Studienabbruch. Die beiden anderen Ereignisse führten zu keiner Änderung oder Unterbrechung der Studienmedikation. Bis zum Datenschnitt der BRF113683 (BREAK-3) (19. Dezember 2011) waren die UEs von einem Patienten abgeschlossen, bei 2 Patienten waren die Ereignisse noch nicht beendet.

Uveitis

Das unerwünschte Ereignis „Uveitis“ (MedDRA preferred term „Iritis“) wurde bei nur einem Patienten (<1%) im Dabrafenib-Arm berichtet, im Dacarbazin-Arm trat kein entsprechendes Ereignis auf. Das Ereignis war nicht schwerwiegend und wurde vom Prüfarzt als arzneimittelbedingt eingeschätzt. Es war vom Schweregrad 1, führte zu keiner Änderung oder Unterbrechung der Studienmedikation und war nach 9 Tagen ohne zusätzliche Behandlung beendet.

Neutropenie

Das unerwünschte Ereignis „Neutropenie“ (MedDRA preferred term „Neutropenia“, „Febrile neutropenia“, „Neutrophil count decreased“), definiert als ein SUE „Neutropenie“ oder ein UE „Neutropenie“ vom Schweregrad 3 oder 4, wurde bei einem Patienten im Dabrafenib-Arm und bei 9 Patienten im Dacarbazin-Arm beobachtet.

Das Ereignis, das bei einem Patienten im Dabrafenib-Arm beobachtet wurde, war vom Schweregrad 3 und wurde vom Prüfarzt als arzneimittelbedingt aber nicht schwerwiegend eingestuft. Die Studienmedikation wurde bis zum Ende des UEs, das 5 Tage andauerte, unterbrochen. Die 9 Patienten im Dacarbazin-Arm hatten 19 Ereignisse, die für die meisten Patienten (8) vom Prüfarzt als arzneimittelbedingt eingestuft wurden und für 2 Patienten schwerwiegend waren. Der Schweregrad war bei 4 Patienten Grad 3 und bei 5 Patienten Grad 4. Bei allen Patienten wurde die Studienmedikation unterbrochen, und bei 8 Patienten wurde die Dosis der Studienmedikation anschließend reduziert. Bis auf einen Fall waren alle Ereignisse bis zum Cut-off der BRF113683 (BREAK-3) (19. Dezember 2011) abgeschlossen.

Nierenversagen

Bei keinem Patienten der Studie BRF113683 (BREAK-3) wurde bis zum Datenschnitt (19. Dezember 2011) ein unerwünschtes Ereignis „Nierenversagen“ (MedDRA preferred term „Renal failure“) beobachtet.

Arzneimittelbedingte Unerwünschte Ereignisse

Der Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die vom Prüfarzt als arzneimittelbedingt eingeschätzt wurden, war im Dabrafenib-Arm mit 88% im Vergleich zum Dacarbazin-Arm mit 73% höher (Relatives Risiko: 1,20, 95%-KI (1,02; 1,42)).

Die häufigsten arzneimittelbedingten unerwünschten Ereignisse ($\geq 20\%$) waren Hyperkeratose (34%), Hautpapillome (21%) und Alopezie (20%). Auch das Palmar-plantare Erythrodysästhesie-Syndrom (19%) wurde häufig beobachtet. Diese Ereignisse wurden häufiger für Patienten im Dabrafenib-Arm berichtet. Ereignisse, die typischerweise durch Chemotherapie verursacht werden, wie Übelkeit (36%), Erschöpfung (22%), Erbrechen (20%), Neutropenie (15%) und Thrombozytopenie (8%), wurden deutlich häufiger für Patienten im Dacarbazin-Arm berichtet.

Die meisten arzneimittelbedingten unerwünschten Ereignisse, 75% im Dabrafenib-Arm und 74% im Dacarbazin-Arm, waren vom Schweregrad 1 oder 2, kein Ereignis war vom Schweregrad 5.

Arzneimittelbedingte schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse

Der Anteil der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die vom Prüfarzt als arzneimittelbedingt eingeschätzt wurden, war im Dabrafenib-Arm mit 15% (28 Patienten mit 38 Ereignissen) im Vergleich zum Dacarbazin-Arm mit 3% (2 Patienten mit 5 Ereignissen) höher (Relatives Risiko: 4,42, 95%-KI (1,08; 17,99)).

Die häufigsten arzneimittelbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ($\geq 2\%$) waren Plattenepithelkarzinome (4%), Pyrexie (3%) und Plattenepithelkarzinome der Haut (2%). Diese Ereignisse wurden nur für Patienten im Dabrafenib-Arm berichtet. Im Dacarbazin-Arm wurde kein arzneimittelbedingtes SUE für mehr als einen Patienten berichtet.

Zusammenfassung

Bei der Beurteilung der Häufigkeiten der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse muss insbesondere der unterschiedliche lange Beobachtungszeitraum, die randomisierte Phase, für die beiden Behandlungsarme berücksichtigt werden. Aufgrund des unter Dabrafenib wesentlich längeren Zeitraums bis zur Krankheitsprogression (Zeitpunkt für die Beendigung der Einnahme der randomisierten Studienmedikation) von im Median 4,9 Monaten im Vergleich zu 2,8 Monaten mit Dacarbazin ergibt sich für die beiden Behandlungsarme ein deutlich unterschiedlicher (Faktor 1,75 länger unter Dabrafenib) Beobachtungszeitraum, so dass die dargestellten, unadjustierten Ergebnisse zu Ungunsten von Dabrafenib verzerrt sind.

Die in den beiden Studienarmen beobachteten unerwünschten Ereignisse liegen sowohl in der Art als auch in der Häufigkeit in Bereichen, die aus anderen Studien bekannt sind. Statistisch signifikante Unterschiede ergeben sich bei der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, (schwerwiegender) arzneimittelbedingter unerwünschter Ereignisse und Fieber zu Ungunsten von Dabrafenib und bei Neutropenien zu Ungunsten von Dacarbazin. Für die Behandlung von Fieber, das mit Dabrafenib signifikant häufiger beobachtet wurde, wie auch für die Haut betreffende unerwünschte Ereignisse existieren einfache und effektive Maßnahmen für Monitoring und Management. Empfehlungen zum Monitoring und Management unerwünschter Ereignisse sind Bestandteil der Fachinformation. In der Studie wurden keine arzneimittelbedingten unerwünschten Ereignisse beobachtet, die zum Tode führten. Zudem wurde keine erhöhte Photosensitivität im Vergleich zu Dacarbazin beobachtet.

Insbesondere unter Berücksichtigung der Schwere der vorliegenden Grunderkrankung werden die behandlungsspezifischen unerwünschten Ereignisse als tolerabel und gut behandelbar eingeschätzt und sind durch gezieltes Monitoring und eventuelle Dosisanpassung effektiv zu managen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-13: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend

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.

4.3.1.3.2 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 4.3.1.3.1.1.

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.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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.

Im Folgenden werden die folgenden a priori geplanten Subgruppenanalysen (Statistischer Analyseplan) der Studie BRF113683 (BREAK-3) dargestellt. Diese umfassen:

- Alter bei Screening in Altersklassen (<65 Jahre; ≥65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich; männlich)
- Krankheitsstadium bei Baseline (Stadium: nicht resezierbar III, IVM1a, IVM1b; Stadium: IVM1c)
- ECOG Performance Status (ECOG PS) bei Screening (PS = 0; PS ≥1)
- Laktatdehydrogenase-Wert (LDH) bei Baseline (≤ obere Grenze des Normbereiches (normal), > obere Grenze des Normbereiches (erhöht))
- Ausmaß der Metastasierung (<3, ≥3 Lokalisationen)
- Viszerale Erkrankung bei Screening

Die Ergebnisse aller genannten Subgruppenanalysen werden für die Endpunkte „Progressionsfreies Überleben“ und „Gesamtüberleben“ jeweils für den Datenschnitt der primären confirmatorischen Analyse, dem 19. Dezember 2011, dargestellt. Für den Endpunkt „Gesamtansprechrate“ und für die „Unerwünschten Ereignisse“ werden die Subgruppen „Alter“, „Geschlecht“ und „Krankheitsstadium bei Baseline“ jeweils für den Datenschnitt der primären confirmatorischen Analyse, dem 19. Dezember 2011, dargestellt. Für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ C30, EQ-5D) wurde die Veränderung von Baseline zu Woche 15 deskriptiv für die Subgruppen „Alter“, „Geschlecht“ und „Krankheitsstadium bei Baseline“ für den Datenschnitt vom 25. Juni 2012 präsentiert.

Progressionsfreies Überleben

Für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wurde für jede Ausprägung einer Subgruppe die Hazard Ratio mit 95% Konfidenzintervall und dem zugehörigen p-Wert zum Vergleich der Behandlungsarme Dabrafenib und Dacarbazin berechnet. Ebenso wurde die Hazard Ratio mit 95% Konfidenzintervall und dem zugehörigen p-Wert zum Test der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal berechnet.

Tabelle 4-41: Subgruppenanalyse des progressionsfreien Überlebens (vom Prüfarzt bestimmt) – Hazard Ratios und Interaktionstests

Studie	Subgruppenanalyse Progressionsfreies Überleben (vom Prüfarzt bestimmt)		
	Subgruppe		
BRF113683 (BREAK-3)	Datenschnitt: 19. Dezember 2011 (primäre, konfirmatorische Analyse)		
	Alter		
		(≥65 Jahre)	(<65 Jahre)
	Anzahl der Patienten (Dabrafenib / Dacarbazin)	41 / 12	146 / 51
	Hazard Ratio^a		
	Schätzer (95% KI)	0,33 (0,10; 1,11)	0,31 (0,18; 0,55)
	Log-rank p-Wert	0,0144	<0,0001
	Interaktionstest^b		
	Adjustiertes HR (95% KI)	1,07 (0,37;3,03)	
	p-Wert	0,905	
	Geschlecht		
		(weiblich)	(männlich)
	Anzahl der Patienten (Dabrafenib / Dacarbazin)	75 / 26	112 / 37
	Hazard Ratio^a		
	Schätzer (95% KI)	0,32 (0,14; 0,72)	0,30 (0,15; 0,59)
	Log-rank p-Wert	0,0002	<0,0001
	Interaktionstest^b		
	Adjustiertes HR (95% KI)	0,90 (0,40; 2,02)	
	p-Wert	0,804	
	Krankheitsstadium bei Baseline		
		(nicht resezierbar III, IVM1a, IVM1b)	(IVM1c)
Anzahl der Patienten (Dabrafenib / Dacarbazin)	63 / 23	124 / 40	
Hazard Ratio^a			
Schätzer (95% KI)	0,26 (0,10; 0,68)	0,32 (0,17; 0,60)	
Log-rank p-Wert	<0,0001	<0,0001	
Interaktionstest^b			
Adjustiertes HR (95% KI)	1,22 (0,52; 2,87)		
p-Wert	0,642		

Studie	Subgruppenanalyse Progressionsfreies Überleben (vom Prüfarzt bestimmt)	
BRF113683 (BREAK-3)	Datenschnitt: 19. Dezember 2011 (primäre, konfirmatorische Analyse)	Subgruppe
	Ausmaß der Metastasierung	
	(<3 Lokalisationen)	(≥3 Lokalisationen)
Anzahl der Patienten (Dabrafenib / Dacarbazin)	94 / 35	93 / 28
Hazard Ratio^a		
Schätzer (95% KI)	0,32 (0,16; 0,65)	0,26 (0,12; 0,58)
Log-rank p-Wert	<0,0001	<0,0001
Interaktionstest^b		
Adjustiertes HR (95% KI)	0,84 (0,39; 1,81)	
p-Wert	0,650	
	ECOG Performance Status (PS) bei Screening	
	(PS = 0)	(PS ≥1)
Anzahl der Patienten (Dabrafenib / Dacarbazin)	124 / 44	62 / 16
Hazard Ratio^a		
Schätzer (95% KI)	0,28 (0,15; 0,52)	0,39 (0,16; 0,94)
Log-rank p-Wert	<0,0001	0,0031
Interaktionstest^b		
Adjustiertes HR (95% KI)	1,50 (0,66; 3,40)	
p-Wert	0,336	
	LDH bei Baseline	
	(normal)	(erhöht)
Anzahl der Patienten (Dabrafenib / Dacarbazin)	116 / 40	66 / 17
Hazard Ratio^a		
Schätzer (95% KI)	0,24 (0,12; 0,48)	0,34 (0,14; 0,84)
Log-rank p-Wert	<0,0001	0,0004
Interaktionstest^b		
Adjustiertes HR (95% KI)	1,48 (0,65; 3,35)	
p-Wert	0,347	
	Viszerale Erkrankung bei Screening	
	(Nein)	(Ja)
Anzahl der Patienten (Dabrafenib / Dacarbazin)	50 / 20	137 / 43

Studie	Subgruppenanalyse Progressionsfreies Überleben (vom Prüfarzt bestimmt)	
BRF113683 (BREAK-3)	Datenschnitt: 19. Dezember 2011 (primäre, konfirmatorische Analyse)	Subgruppe
Hazard Ratio^a		
Schätzer (95% KI)	0,27 (0,09; 0,75)	0,31 (0,17; 0,58)
Log-rank p-Wert	0,0005	<0,0001
Interaktionstest^b		
Adjustiertes HR (95% KI)	1,19 (0,47; 2,98)	
p-Wert	0,712	
HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall		
^a Hazard ratios wurden mittels des Pike-Schätzers geschätzt. Ein HR <1 bedeutet ein kleineres Risiko von Dabrafenib im Vergleich zu Dacarbazin.		
^b Hazard ratio für den Interaktionsterm aus Behandlung und Subgruppenparameter. Ein HR <1 bedeutet ein kleineres Risiko für den zweitgenannten Subgruppenarm. p-Wert des Wald Chi-Quadrat Test. Die Analysen, mit Ausnahme der für die Subgruppe Krankheitsstadium, wurden adjustiert bezüglich des Krankheitsstadiums an Baseline.		

Quelle: (⁶⁶GlaxoSmithKline 2011), Tabellen 7.1010-23, 7.1030-36)

Der Behandlungseffekt zugunsten von Dabrafenib wurde konsistent über alle Subgruppen hinweg beobachtet. Wie auch für die Gesamtpopulation waren die Ergebnisse für alle Subgruppen signifikant, mit Ausnahme der sehr kleinen Subgruppe der Patienten mit Alter ≥ 65 Jahre (n=53). In allen Fällen beinhaltete das 95% Konfidenzintervall der Hazard Ratio der Subgruppen den Schätzer für die Hazard Ratio der Gesamtpopulation (Hazard Ratio = 0,30), und mit nur der einen genannten Ausnahme liegen alle 95% Konfidenzintervalle deutlich unterhalb von 1.

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde für jede Ausprägung einer Subgruppe die Hazard Ratio mit 95% Konfidenzintervall und dem zugehörigen p-Wert zum Vergleich der Behandlungsarme Dabrafenib und Dacarbazin berechnet. Ebenso wurde die Hazard Ratio mit 95% Konfidenzintervall und dem zugehörigen p-Wert zum Test der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal berechnet.

Tabelle 4-42: Subgruppenanalyse des Gesamtüberlebens – Hazard Ratios und Interaktionstests

Studie	Subgruppenanalyse Gesamtüberleben		
	Subgruppe		
BRF113683 (BREAK-3)	Datenschnitt: 19. Dezember 2011 (primäre, konfirmatorische Analyse)		
	Alter		
		(≥65 Jahre)	(<65 Jahre)
	Anzahl der Patienten (Dabrafenib / Dacarbazin)	41 / 12	146 / 51
	Hazard Ratio^a		
	Schätzer (95% KI)	0,31 (0,03; 3,10)	0,77 (0,30; 1,94)
	Log-rank p-Wert	0,2127	0,5495
	Interaktionstest^b		
	Adjustiertes HR (95% KI)	2,39 (0,28; 20,46)	
	p-Wert	0,428	
	Geschlecht		
		(weiblich)	(männlich)
	Anzahl der Patienten (Dabrafenib / Dacarbazin)	75 / 26	112 / 37
	Hazard Ratio^a		
	Schätzer (95% KI)	0,61 (0,16; 2,35)	0,75 (0,25; 2,25)
	Log-rank p-Wert	0,4233	0,5735
	Interaktionstest^b		
	Adjustiertes HR (95% KI)	1,31 (0,26; 6,50)	
	p-Wert	0,741	
Krankheitsstadium bei Baseline			
	(nicht resezierbar III, IVM1a, IVM1b)	(IVM1c)	
Anzahl der Patienten (Dabrafenib / Dacarbazin)	63 / 23	124 / 40	
Hazard Ratio^a			
Schätzer (95% KI)	0,70 (0,05; 9,25)	0,60 (0,24; 1,54)	
Log-rank p-Wert	0,7677	0,2254	
Interaktionstest^b			
Adjustiertes HR (95% KI)	0,89 (0,07; 11,27)		
p-Wert	0,927		

Studie	Subgruppenanalyse Gesamtüberleben	
BRF113683 (BREAK-3)	Datenschnitt: 19. Dezember 2011 (primäre, konfirmatorische Analyse)	Subgruppe
	Ausmaß der Metastasierung	
	(<3 Lokalisationen)	(≥3 Lokalisationen)
Anzahl der Patienten (Dabrafenib / Dacarbazin)	94 / 35	93 / 28
Hazard Ratio^a		
Schätzer (95% KI)	0,58 (0,12; 2,83)	0,61 (0,21; 1,78)
Log-rank p-Wert	0,4506	0,2947
Interaktionstest^b		
Adjustiertes HR (95% KI)	1,22 (0,22; 6,77)	
p-Wert	0,821	
	ECOG Performance Status (PS) bei Screening	
	(PS = 0)	(PS ≥1)
Anzahl der Patienten (Dabrafenib / Dacarbazin)	124 / 44	62 / 16
Hazard Ratio^a		
Schätzer (95% KI)	0,95 (0,25; 3,50)	0,47 (0,15; 1,54)
Log-rank p-Wert	0,9314	0,1329
Interaktionstest^b		
Adjustiertes HR (95% KI)	0,61 (0,12; 3,17)	
p-Wert	0,561	
	LDH bei Baseline	
	(normal)	(erhöht)
Anzahl der Patienten (Dabrafenib / Dacarbazin)	116 / 40	66 / 17
Hazard Ratio^a		
Schätzer (95% KI)	0,85 (0,08; 9,03)	0,49 (0,17; 1,42)
Log-rank p-Wert	0,8877	0,1007
Interaktionstest^b		
Adjustiertes HR (95% KI)	0,52 (0,04; 5,96)	
p-Wert	0,596	
	Viszerale Erkrankung bei Screening	
	(Nein)	(Ja)
Anzahl der Patienten (Dabrafenib / Dacarbazin)	50 / 20	137 / 43

Studie	Subgruppenanalyse Gesamtüberleben	
BRF113683 (BREAK-3)	Datenschnitt: 19. Dezember 2011 (primäre, konfirmatorische Analyse)	Subgruppe
	Hazard Ratio^a	
Schätzer (95% KI)	0,30 (0,03; 3,07)	0,75 (0,30; 1,92)
Log-rank p-Wert	0,2016	0,5223
	Interaktionstest^b	
Adjustiertes HR (95% KI)	2,86 (0,33; 24,66)	
p-Wert	0,340	
NE= nicht erreicht, HR= Hazard Ratio, KI=Konfidenzintervall		
^a Hazard ratios wurden mittels des Pike-Schätzers geschätzt. Ein HR <1 bedeutet ein kleineres Risiko von Dabrafenib im Vergleich zu Dacarbazin.		
^c Hazard ratio für den Interaktionsterm aus Behandlung und Subgruppenparameter. Ein HR <1 bedeutet ein kleineres Risiko für den zweitgenannten Subgruppenarm. P-Wert des Wald Chi-Quadrat Test. Die Analysen, mit Ausnahme der für die Subgruppe Krankheitsstadium, wurden adjustiert bezüglich des Krankheitsstadiums an Baseline.		

Quelle: (⁶⁶GlaxoSmithKline 2011), Tabellen 7.2010-23, 7.2030-36)

Der Behandlungseffekt zugunsten von Dabrafenib wurde konsistent über alle Subgruppen hinweg beobachtet. Zusätzlich wurde das Gesamtüberleben für die Population der Patienten > 75 Jahre für den Studienbericht ausgewertet. Für beide Behandlungsarme (Dabrafenib: n=9, Dacarbazin n=2) wurde jeweils ein Todesfall gemeldet (Dabrafenib: 1 (11%), Dacarbazin 1 (50%)).

Gesamtansprechrare

Für die Gesamtansprechrare wurden, entsprechend der Planung im Analyseplan und den Begründungen in Kapitel 4.2.5.5, die Subgruppen Alter (<65 Jahre, ≥65 Jahre), Geschlecht (männlich, weiblich) und Krankheitsstadium bei Baseline (Stadium: nicht resezierbar III, IVM1a, IVM1b; Stadium: IVM1c) untersucht.

Tabelle 4-43: Subgruppenanalyse der vom Prüfarzt bestimmten Gesamtansprechrates

Studie	Subgruppenanalyse Gesamtansprechrates			
BRF113683 (BREAK-3)	Datenschnitt: 19. Dezember 2011		Subgruppe	
	(primäre, konfirmatorische Analyse)			
Krankheitsstadium bei Baseline				
(nicht resezierbar III, IVM1a, IVM1b)				
(IVM1c)				
	Dabrafenib	Dacarbazin	Dabrafenib	Dacarbazin
Anzahl der Patienten	63	23	124	40
Gesamtansprechrates				
n (%)	47 (75)	6 (26)	87 (70)	9 (23)
(95% KI ^a)	(62,1; 84,7)	(10,2; 48,4)	(61,3; 78,0)	(10,8; 38,5)
Differenz der Gesamtansprechrates				
%	49		48	
(95% KI ^a)	(25,2; 71,6)		(30,7; 63,4)	
Interaktionstest				
Odds Ratio (95% KI)	1,09 (0,28; 4,31)			
p-Wert	0,902			
Alter				
(≥65 Jahre)				
(<65 Jahre)				
	Dabrafenib	Dacarbazin	Dabrafenib	Dacarbazin
Anzahl der Patienten	41	12	146	51
Gesamtansprechrates				
n (%)	30 (73)	4 (33)	104 (71)	11 (22)
(95% KI ^a)	(57,1; 85,8)	(9,9; 65,1)	(63,2; 78,4)	(11,3; 35,3)
Differenz der Gesamtansprechrates				
%	40		50	
(95% KI ^a)	(7,3; 74,6)		(34,6; 63,7)	
Interaktionstest				
Odds Ratio (95% KI)	0,64 (0,13; 3,08)			
p-Wert	0,574			
Geschlecht				
(weiblich)				
(männlich)				
	Dabrafenib	Dacarbazin	Dabrafenib	Dacarbazin
Anzahl der Patienten	75	26	112	37
Gesamtansprechrates				
n (%)	55 (73)	7 (27)	79 (71)	8 (22)
(95% KI ^a)	(61,9; 82,9)	(11,6; 47,8)	(61,2; 78,8)	(9,8; 38,2)
Differenz der				

Studie	Subgruppenanalyse Gesamtansprechrates	
BRF113683 (BREAK-3)	Datenschnitt: 19. Dezember 2011 (primäre, confirmatorische Analyse)	Subgruppe
Gesamtansprechrates		
%	46	49
(95% KI ^a)	(24,5; 68,6)	(31,5; 65,6)
Interaktionstest		
Odds Ratio (95% KI)	0,92 (0,24; 3,50)	
p-Wert	0,900	
KI=Konfidenzintervall		
^a Exaktes, zweiseitiges 95% Konfidenzintervall		

Quelle: (⁶²GlaxoSmithKline Group 2012), Tabellen 7.3006, 7.3007)

(⁶⁶GlaxoSmithKline 2011), Tabellen 7.3002-5, 7.3008-10)

Die Gesamtansprechrates sowie die Differenz der Gesamtansprechrates zwischen den beiden Behandlungsarmen sind für die Subgruppen bezüglich des Alters (<65 Jahre, ≥65 Jahre), des Geschlechts (männlich, weiblich) und des Krankheitsstadiums bei Baseline (Stadium: nicht resezierbar III, IVM1a, IVM1b; Stadium: IVM1c) vergleichbar. Es gibt keinen Hinweis auf einen Subgruppeneffekte.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ C30, EQ-5D) waren a priori keine Subgruppenanalysen geplant (s. Kapitel 4.2.5.5). Für die Endpunkte Gesamtlebensqualität (EORTC QLQ C30), EQ5D VAS Score und EQ5D Utility Score wurde die Veränderung von Baseline zu Woche 15 für die Subgruppen Alter (<65 Jahre, ≥65 Jahre), Geschlecht (männlich, weiblich) und Krankheitsstadium bei Baseline (Stadium: nicht resezierbar III, IVM1a, IVM1b; Stadium: IVM1c) deskriptiv ausgewertet.

Tabelle 4-44: Subgruppenanalyse der Lebensqualität

Studie	Subgruppenanalyse der Lebensqualität – Veränderung von Baseline zu Woche 15			
Endpunkt	Datenschnitt 25. Juni 2012			
	Subgruppe	Statistik	Dabrafenib N=187	Dacarbazin N=63
BRF113683 (BREAK-3) EORTC QLQ-C30 - Gesamtlebensqualität	(≥65 Jahre)	n	30	4
		Mittelwert (SD)	-1,111 (24,1457)	-2,083 (7,9786)
		Median (min; max)	0,000 (-66,67; 50,00)	-4,167 (-8,33; 8,33)
	(<65 Jahre)	n	101	13
		Mittelwert (SD)	-0,743 (22,7943)	5,769 (15,7324)
		Median (min; max)	0,000 (-91,67; 83,33)	8,333 (-16,67; 41,67)
	(weiblich)	n	52	6

Studie Endpunkt	Subgruppenanalyse der Lebensqualität – Veränderung von Baseline zu Woche 15			
	Datenschnitt 25. Juni 2012			
BRF113683 (BREAK-3)	Subgruppe	Statistik	Dabrafenib N=187	Dacarbazin N=63
		Mittelwert (SD)	0,321 (26,1948)	1.389 (8,1933)
		Median (min; max)	0,000 (-91,67; 83,33)	4,167 (-8,33; 8,33)
	(männlich)	n	79	11
		Mittelwert (SD)	-1,582 (20,8045)	5,303 (17,1888)
		Median (min; max)	0,000 (-66,67; 66,67)	0,000 (-16,67; 41,67)
	(nicht resezierbar III, IVM1a, IVM1b)	n	50	9
		Mittelwert (SD)	0,000 (21,3623)	0,926 (10,5775)
		Median (min; max)	0,000 (-91,67; 50,00)	0,000 (-16,67; 16,67)
	(IVM1c)	n	81	8
		Mittelwert (SD)	-1,337 (24,0968)	7,292 (18,0594)
		Median (min; max)	0,000 (-66,67; 83,33)	4,167 (-16,67; 41,67)
EQ-5D VAS Score				
	(≥65 Jahre)	n	31	5
		Mittelwert (SD)	2,161 (18,8398)	-3,400 (51,1693)
		Median (min; max)	0,000 (-34,00; 72,00)	0,000 (-81,00; 63,00)
	(<65 Jahre)	n	104	12
		Mittelwert (SD)	3,471 (26,2283)	8,917 (43,0992)
		Median (min; max)	0,000 (-87,00; 68,00)	5,500 (-86,00; 77,00)
	(weiblich)	n	53	6
		Mittelwert (SD)	3,415 (28,6849)	6,333 (56,6910)
		Median (min; max)	0,000 (-87,00; 68,00)	2,000 (-81,00; 73,00)
	(männlich)	n	82	11
		Mittelwert (SD)	3,012 (21,8731)	4,727 (39,1946)
		Median (min; max)	0,000 (-86,00; 72,00)	0,000 (-86,00; 77,00)
	(nicht resezierbar III, IVM1a, IVM1b)	n	52	8
		Mittelwert (SD)	8,385 (26,2911)	4,625 (50,1054)
		Median	0,500	0,500

Studie	Subgruppenanalyse der Lebensqualität –			
Endpunkt	Veränderung von Baseline zu Woche 15			
	Datenschnitt 25. Juni 2012			
BRF113683 (BREAK-3)	Subgruppe	Statistik	Dabrafenib N=187	Dacarbazin N=63
		(min; max)	(-72,00; 72,00)	(-86,00; 77,00)
	(IVM1c)	n	83	9
		Mittelwert (SD)	-0,096 (23,1625)	5,889 (41,6246)
		Median (min; max)	0,000 (-87,00; 68,00)	8,000 (-81,00; 73,00)
EQ-5D Utility Score	(≥65 Jahre)	n	30	5
		Mittelwert (SD)	0,032 (0,2469)	-0,108 (0,1505)
		Median (min; max)	0,000 (-0,62; 0,60)	0,000 (-0,31; 0,00)
	(<65 Jahre)	n	104	13
		Mittelwert (SD)	-0,001 (0,2365)	0,140 (0,3136)
		Median (min; max)	0,000 (-0,69; 0,84)	0,035 (-0,19; 0,79)
	(weiblich)	n	53	7
		Mittelwert (SD)	-0,018 (0,2505)	-0,060 (0,1660)
		Median (min; max)	0,000 (-0,69; 0,64)	0,000 (-0,31; 0,15)
	(männlich)	n	81	11
		Mittelwert (SD)	0,022 (0,2302)	0,154 (0,3360)
		Median (min; max)	0,000 (-0,62; 0,84)	0,000 (-0,19; 0,79)
	(nicht resezierbar III, IVM1a, IVM1b)	n	52	9
		Mittelwert (SD)	0,003 (0,2440)	-0,020 (0,2388)
		Median (min; max)	0,000 (-0,64; 0,84)	0,000 (-0,31; 0,49)
	(IVM1c)	n	82	9
		Mittelwert (SD)	0,009 (0,2361)	0,161 (0,3331)
		Median (min; max)	0,000 (-0,69; 0,64)	0,000 (-0,16; 0,79)

Quelle: (⁶⁷GlaxoSmithKline 2012), Tabellen 9.0007, 9.0008

Es ergaben sich keine Hinweise auf Effektmodifikationen durch die untersuchten Subgruppen.

Unerwünschte Ereignisse

Für die Unerwünschten Ereignisse wurden die Subgruppen Alter (<65 Jahre, ≥65 Jahre), Geschlecht (männlich, weiblich) und Krankheitsstadium bei Baseline (Stadium: nicht

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

resezierbar III, IVM1a, IVM1b; Stadium: IVM1c) für die im Kapitel 4.3.1.3.1.5 beschriebenen und in Tabelle 4-39 dargestellten Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse“, „Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 “ und „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ untersucht. Für alle einbezogenen Subgruppen wurde das relative Risiko mit 95% Konfidenzintervall und p-Wert für den Vergleich der Behandlungsarme berechnet. Zur Überprüfung einer möglichen Interaktion zwischen der Behandlung und der jeweiligen Subgruppe wurde der Interaktionsterm in einem logistischen Regressionsmodell mittels Odds Ratio getestet und wird mit 95% Konfidenzintervall und p-Wert dargestellt.

Tabelle 4-45: Subgruppenanalyse der Unerwünschten Ereignisse

Studie	Subgruppenanalyse Unerwünschte Ereignisse	
Endpunkt		
BRF113683 (BREAK-3)	Datenschnitt: 19. Dezember 2011 (primäre, konfirmatorische Analyse)	Subgruppe
Gesamtrate UE	Alter	
	(≥ 65 Jahre)	(<65 Jahre)
Anzahl der Patienten (Dabrafenib / Dacarbazin)	40 / 12	147 / 47
Unerwünschte Ereignisse n (%) (Dabrafenib / Dacarbazin)	40 (100) / 11 (92)	145 (99) / 43 (91)
Relatives Risiko		
Schätzer (95% KI ^a)	1,09 (0,92; 1,29)	1,08 (0,99; 1,18)
p-Wert	0,2308	0,0314
Interaktionstest		
Odds Ratio (95% KI)	8846,54 (<0,01; 223e201)*	
p-Wert	0,965	
* Aufgrund einer quasi kompletten Trennung der Daten könnte der Maximum-Likelihood Schätzer nicht existieren. Das angegebene Ergebnis basiert auf der letzten Maximum-Likelihood Iteration und stellt keine valide Schätzung dar		
	Geschlecht	
	(weiblich)	(männlich)
Anzahl der Patienten (Dabrafenib / Dacarbazin)	75 / 25	112 / 34
Unerwünschte Ereignisse n (%) (Dabrafenib / Dacarbazin)	74 (99) / 23 (92)	111 (>99) / 31 (91)
Relatives Risiko		
Schätzer (95% KI ^a)	1,07 (0,95; 1,21)	1,09 (0,98; 1,21)
p-Wert	0,1534	0,0395
Interaktionstest		
Odds Ratio (95% KI)	0,60 (0,02; 17,17)	

Studie	Subgruppenanalyse Unerwünschte Ereignisse		
Endpunkt			
BRF113683 (BREAK-3)	Datenschnitt: 19. Dezember 2011 (primäre, konfirmatorische Analyse)	Subgruppe	
	p-Wert	0,765	
	Krankheitsstadium bei Baseline		
	(nicht resezierbar III, IVM1a, IVM1b)	(IVM1c)	
Anzahl der Patienten (Dabrafenib / Dacarbazin)	63 / 21	124 / 38	
Unerwünschte Ereignisse n (%) (Dabrafenib / Dacarbazin)	62 (98) / 20 (95)	123 (>99) / 34 (89)	
Relatives Risiko			
Schätzer (95% KI ^a)	1,03 (0,93; 1,14)	1,11 (0,99; 1,24)	
p-Wert	0,4398	0,0111	
Interaktionstest			
Odds Ratio (95% KI)	0,21 (<0,01; 7,76)		
p-Wert	0,400		
UEs, CTCAE- Grad ≥3	Alter		
	(≥65 Jahre)	(<65 Jahre)	
	Anzahl der Patienten (Dabrafenib / Dacarbazin)	40 / 12	147 / 47
	Anzahl (%) der Patienten mit mind. einem Ereignis (Dabrafenib / Dacarbazin)	20 (50) / 7 (58)	43 (29) / 18 (38)
	Relatives Risiko		
	Schätzer (95% KI ^a)	0,86 (0,48; 1,52)	0,76 (0,49; 1,19)
	p-Wert	0,7460	0,2801
	Interaktionstest		
	Odds Ratio (95% KI)	1,07 (0,25; 4,68)	
	p-Wert	0,926	
	Geschlecht		
	(weiblich)	(männlich)	
Anzahl der Patienten (Dabrafenib / Dacarbazin)	75 / 25	112 / 34	
Anzahl (%) der Patienten mit mind. einem Ereignis (Dabrafenib / Dacarbazin)	22 (29) / 11 (44)	41 (37) / 14 (41)	
Relatives Risiko			

Studie	Subgruppenanalyse Unerwünschte Ereignisse	
Endpunkt		
BRF113683 (BREAK-3)	Datenschnitt: 19. Dezember 2011 (primäre, konfirmatorische Analyse)	Subgruppe
Schätzer (95% KI ^a)	0,67 (0,38; 1,17)	0,89 (0,56; 1,42)
p-Wert	0,2210	0,6880
Interaktionstest		
Odds Ratio (95% KI)	0,64 (0,19; 2,17)	
p-Wert	0,474	
Krankheitsstadium bei Baseline		
	(nicht resezierbar III, IVM1a, IVM1b)	(IVM1c)
Anzahl der Patienten (Dabrafenib / Dacarbazin)	63 / 21	124 / 38
Anzahl (%) der Patienten mit mind. einem Ereignis (Dabrafenib / Dacarbazin)	18 (29) / 10 (48)	45 (36) / 15 (39)
Relatives Risiko		
Schätzer (95% KI ^a)	0,60 (0,33; 1,09)	0,92 (0,58; 1,45)
p-Wert	0,1190	0,8479
Interaktionstest		
Odds Ratio (95% KI)	0,47 (0,13; 1,65)	
p-Wert	0,236	
SUEs	Alter	
	(≥65 Jahre)	(<65 Jahre)
Anzahl der Patienten (Dabrafenib / Dacarbazin)	40 / 12	147 / 47
Anzahl (%) der Patienten mit mind. einem Ereignis (Dabrafenib / Dacarbazin)	13 (33) / 4 (33)	30 (20) / 9 (19)
Relatives Risiko		
Schätzer (95% KI ^a)	0,98 (0,39; 2,44)	1,07 (0,55; 2,08)
p-Wert	1,0000	1,0000
Interaktionstest		
Odds Ratio (95% KI)	0,89 (0,18; 4,42)	
p-Wert	0,886	
	Geschlecht	
	(weiblich)	(männlich)

Studie Endpunkt	Subgruppenanalyse Unerwünschte Ereignisse	
BRF113683 (BREAK-3)	Datenschnitt: 19. Dezember 2011 (primäre, konfirmatorische Analyse)	Subgruppe
Anzahl der Patienten (Dabrafenib / Dacarbazin)	75 / 25	112 / 34
Anzahl (%) der Patienten mit mind. einem Ereignis (Dabrafenib / Dacarbazin)	12 (16) / 3 (12)	31 (28) / 10 (29)
Relatives Risiko		
Schätzer (95% KI ^a)	1,33 (0,41; 4,35)	0,94 (0,52; 1,72)
p-Wert	0,7554	0,8307
Interaktionstest		
Odds Ratio (95% KI)	1,52 (0,31; 7,51)	
p-Wert	0,607	
Krankheitsstadium bei Baseline		
	(nicht resezierbar III, IVM1a, IVM1b)	(IVM1c)
Anzahl der Patienten (Dabrafenib / Dacarbazin)	63 / 21	124 / 38
Anzahl (%) der Patienten mit mind. einem Ereignis (Dabrafenib / Dacarbazin)	11 (17) / 3 (14)	32 (26) / 10 (26)
Relatives Risiko		
Schätzer (95% KI ^a)	1,22 (0,38; 3,97)	0,98 (0,53; 1,80)
p-Wert	1,0000	1,0000
Interaktionstest		
Odds Ratio (95% KI)	1,30 (0,26; 6,54)	
p-Wert	0,748	
KI=Konfidenzintervall		
^a Asymptotisches 95% Konfidenzintervall		

Quelle: (⁶⁶GlaxoSmithKline 2011), Tabellen 8.1010-15, 8.1018-19, 8.1060-61, 8.1212-13, 8.1217-19)

Für die Gesamtraten der „Unerwünschten Ereignisse“, der „Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 “ und der „Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse“ zeigten sich keine Interaktionen bezüglich Alter, Geschlecht oder Krankheitsstadium bei Baseline.

Die zusätzlich, wie im Analyseplan vorgesehen, durchgeführten Subgruppenanalysen für Unerwünschte Ereignisse, Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse und Todesfälle, für Patienten mit Alter > 75 Jahren, die Alterskategorien <65, 65-74, 75-84, ≥ 85 , sowie die

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

Auswertung nach Alter (<65, ≥65) und Geschlecht für die Todesfälle werden mit ihren jeweiligen Ereignisraten der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-46: Zusätzliche Subgruppenanalysen für Unerwünschten Ereignisse, Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse und Todesfälle

Studie Endpunkt	Zusätzliche Subgruppenanalysen für Unerwünschten Ereignisse, Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse und Todesfälle Datenschnitt 19. Dezember 2011 (primäre, konfirmatorische Analyse)				
	Subgruppe	Anzahl der Patienten		Anzahl (%) der Patienten mit mind. einem Ereignis	
BRF113683 (BREAK-3)		Dabrafenib	Dacarbazin	Dabrafenib	Dacarbazin
Gesamtrate UE					
	Alter >75	9	2	9 (100)	2 (100)
	Alter <65	147	47	145 (99)	43 (91)
	Alter 65 - 74	28	8	28 (100)	7 (88)
	Alter 75 – 84	11	4	11 (100)	4 (100)
	Alter ≥85	1	0	1 (100)	0
SUEs					
	Alter >75	9	2	4 (44)	1 (50)
	Alter <65	147	47	30 (20)	9 (19)
	Alter 65 - 74	28	8	7 (25)	3 (38)
	Alter 75 – 84	11	4	6 (55)	1 (25)
	Alter ≥85	1	0	0	0
Todesfälle					
	Alter >75	9	2		
	Alter <65	147	47	19 (13)	4 (9)
	Alter ≥65	40	12	2 (5)	1 (8)
	Alter <65	147	47	19 (13)	4 (9)
	Alter 65 - 74	28	8	1 (4)	0
	Alter 75 – 84	11	4	1 (9)	1 (25)
	Alter ≥85	1	0	0	0
	Geschlecht (männlich)	112	34	14 (13)	3 (9)
	Geschlecht (weiblich)	75	25	7 (9)	2 (8)

Quelle: (⁶²GlaxoSmithKline Group 2012), Tabellen 8.1010, 8.1019, 8.1206-7, 8.2003-5, 8.2007)

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.

In die Nutzenbewertung von Dabrafenib im Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“ wurde eine Studie (RCT), BR113683 (BREAK-3), eingeschlossen:

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Die Behandlung mit Dabrafenib führte im Vergleich zu Dacarbazin zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung des vom Prüfarzt beurteilten PFS, mit einem Hazard Ratio von 0,30 (95% KI: 0,18, 0,51; $p < 0,0001$). Dies stellt eine 70%-ige Reduktion für das Risiko von Tumorprogression oder Tod für Patienten dar, die mit Dabrafenib behandelt wurden, im Vergleich zu Patienten, die mit Dacarbazin behandelt wurden. Das progressionsfreie Überleben betrug im Median 5,1 Monate für Patienten, die mit Dabrafenib behandelt wurden und 2,7 Monate für Patienten, die mit Dacarbazin behandelt wurden.

Gesamtüberleben (OS)

Die Ergebnisse zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ werden durch das Crossover-Design maßgeblich beeinflusst.

Die konservativen ITT-Analysen führten zu folgenden Ergebnisse:

Erster Datenschnitt: 19. Dezember 2011

Mit einer medianen Follow-up-Zeit von 5,06 Monaten (Dabrafenib) bzw. 4,83 Monaten (Dacarbazin) und insgesamt 30 Todesfällen (bei 250 randomisierten Patienten) waren die OS-Daten bei diesem Datenschnitt noch wenig aussagekräftig. Der Median wurde in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht, allerdings zeigten die OS-Daten einen Trend zu einer Verlängerung des OS durch Dabrafenib mit einem HR von 0,61 (95% KI: 0,25; 1,48). Die Kaplan-Meier-Schätzer für die 6-Monats-Überlebensrate lagen bei 87% (95% KI: 79,2; 91,9) im Dabrafenib-Arm und bei 79% (95% KI: 59,7; 89,5) im Dacarbazin-Arm.

Zweiter Datenschnitt: 25. Juni 2012

Zu diesem Zeitpunkt lagen insgesamt 76 Todesfälle vor. Die Follow-up-Zeit lag im Median bei 10,48 (Dabrafenib) bzw. 9,92 (Dacarbazin) Monaten. Die Daten haben dadurch im Vergleich zum ersten Datenschnitt zwar an „Reife“ gewonnen, allerdings wird die Aussagekraft durch den auf 56% angestiegenen Crossover-Anteil und der damit verbundenen Vergrößerung des Verzerrungspotenzials der ITT-Analysen weiter reduziert.

Der Median wurden in beiden Behandlungsarmen noch nicht erreicht, das HR von 0,75 (95% KI: 0,44; 1,29) ist auch weiterhin zugunsten der Dabrafenib-Behandlung. Die Kaplan-Meier-Schätzer für die 6-Monats-Überlebensrate lagen nun bei 86% im Dabrafenib-Arm und bei 85% im Dacarbazin-Arm.

Dritter Datenschnitt: 18. Dezember 2012

Zu diesem Zeitpunkt lagen insgesamt 106 Todesfälle vor. Die Follow-up-Zeit lag im Median bei 15,18 (Dabrafenib) bzw. 12,71 (Dacarbazin) Monaten. Die Daten haben dadurch im Vergleich zum zweiten Datenschnitt noch weiter an „Reife“ gewonnen, allerdings ist die Aussagekraft durch den auf 57% angestiegenen Crossover-Anteil und die damit verbundene Vergrößerung des Verzerrungspotenzials der ITT-Analysen weiter limitiert. Das mediane OS lag bei 18,2 Monaten im Dabrafenib-Arm im Vergleich zu 15,6 Monaten im Dacarbazin-Arm. Der Unterschied zwischen den Medianen betrug somit 2,6 Monate zugunsten von Dabrafenib. Dieser positive Effekt von Dabrafenib wird durch das HR von 0,76 (95%KI: 0,48; 1,21) ebenso bestätigt wie durch 1-Jahres-Überlebensraten von 70% unter Dabrafenib bzw. von 63% unter Dacarbazin.

Die bezüglich des Crossover-effektes adjustierten Analysen führten zu folgenden Ergebnissen:

Für den Datenschnitt vom 25. Juni 2012 zeigt sich, dass die durchgeführten Crossover-Adjustierungen im Vergleich zu der verzerrten ITT-Analyse auf einen deutlicheren Behandlungseffekt hinweisen. Die adjustierten HRs liegen zwischen 0,52 (95% KI: 0,18; 1,55) und 0,60 (95% KI: 0,26; 1,41)) und unterschreiten den unadjustierten Effektschätzer von 0,75 (95% KI: 0,44; 1,29) aus der ITT-Analyse. Die beiden Adjustierungsverfahren RPSFTM und IPE führen dabei grundsätzlich zu vergleichbaren Resultaten.

Für den Datenschnitt vom 18. Dezember 2012 zeigt sich ein ganz ähnliches Bild: Die adjustierten HRs liegen zwischen 0,22 (95% KI: 0,02; 2,90) und 0,55 (95% KI: 0,21; 1,43)) und unterschreiten den unadjustierten Effektschätzer von 0,76 (95%KI: 0,49; 1,18) aus der ITT-Analyse.

Tumoransprechen (Gesamtansprechrates, Ansprechdauer, Zeit bis zum Ansprechen)

Die Behandlung mit Dabrafenib führte im Vergleich zu Dacarbazin zu einer erheblichen und klinisch relevanten Erhöhung des vom Prüfarzt beurteilten unbestätigten Gesamtansprechens mit Ansprechraten von 72% (95% KI: 64,6%; 78,0%) im Dabrafenib-Arm und 24% (95% KI:

14,0%; 36,2%) im Dacarbazin-Arm. Die Rate der Patienten mit Gesamtansprechen lag somit im Dabrafenib-Arm um 48% (95% KI: 34,2%; 60,6%) über der Rate im Dacarbazin-Arm. Dieser deutliche Unterschied zeigte sich auch in den bestätigten Ansprechraten sowie in den unbestätigten und bestätigten Ansprechraten, die durch den unabhängigen Gutachter bestimmt wurden.

Auch in der Zeit bis zum Ansprechen unter Dabrafenib, im Median 6,2 Wochen (95% KI: 6,1; 6,3) verglichen mit 6,6 Wochen (95% KI: 6,1; 11,3) im Dacarbazinarm, zeigten sich Vorteile für Patienten in der Behandlungsgruppe mit Dabrafenib. Bei der Interpretation der Daten zur Zeit bis zum Ansprechen ist zu berücksichtigen, dass durch das Studiendesign ein 6-wöchiges Intervall zur Verlaufskontrolle der Tumorerkrankung vorgesehen war.

Auf Grund der geringen Anzahl an Patienten, vor allem im Dacarbazin-Arm, die nach einem Ansprechen bereits einen Progress hatten, kann zum Endpunkt Ansprechdauer noch keine verlässliche Aussage getroffen werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EQ-5D)

Während sich die EORTC Funktionsskalenwerte im Dacarbazinarm bis Woche 15 fast ausnahmslos verschlechterten, verbesserten sich im gleichen Zeitraum die Funktionsskalenwerte im Dabrafenibarm bis auf wenige Ausnahmen, mit den stärksten Verbesserungen in der Emotionalen Funktion. Auch bei den Symptomskalen zeigte sich insgesamt eine Tendenz zu Gunsten des Dabrafenibarms, für den im Vergleich zum Dacarbazinarm mehrheitlich niedrigere Werte beobachtet wurden. Die größten Verbesserungen wurden für „Erbrechen/Übelkeit“, „Schmerz“, „Schlaflosigkeit“ und „Appetitverlust“ beobachtet. In der Gesamtlebensqualität zeigte sich für die Wochen 6 und 12 nach Studienbeginn eine numerische Verbesserung und ein im Dabrafenibarm im Vergleich zum Dacarbazinarm etwas größerer Anstieg, der jedoch nicht statistisch signifikant oder klinisch bedeutend ist.

In beiden Studienarmen waren bei Krankheitsprogress im Vergleich zu Baseline bis auf eine Ausnahme sämtliche Funktions- und Symptomskalenwerte sowie die Gesamtlebensqualität verschlechtert. Dieser negative Trend bestand auch noch 30 Tage nach Krankheitsprogress für fast alle der gemessenen Werte.

Sowohl der EQ-5D Utility Score als auch der VAS Score verbesserte sich nach Behandlungsbeginn in beiden Behandlungsarmen geringfügig, während er zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression niedriger war. Zu keinem Erhebungszeitpunkt zeigte sich in der mit Baselinewerten adjustierten Kovarianzanalyse ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Somit kann die Lebensqualität in beiden Studienarmen als gleichwertig angesehen werden.

Unerwünschte Ereignisse

Die in den beiden Studienarmen beobachteten unerwünschten Ereignisse liegen sowohl in der Art als auch in der Häufigkeit in Bereichen, die aus anderen Studien bekannt sind. Signifikante Unterschiede ergeben sich bei der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, (schwerwiegender) arzneimittelbedingter unerwünschter Ereignisse und Fieber zu Ungunsten Dabrafenibs und bei Neutropenien zu Ungunsten Dacarbazins. Insbesondere die behandlungsspezifischen unerwünschten Ereignisse werden als tolerabel und gut therapierbar eingeschätzt und sind durch gezieltes Monitoring und eventueller Dosisreduktion effektiv zu managen.

Bei der Beurteilung der Häufigkeiten der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse muss insbesondere der unterschiedliche lange Beobachtungszeitraum, von im Median 4,9 Monaten mit Dabrafenib im Vergleich zu 2,8 Monaten mit Dacarbazin berücksichtigt werden. Patienten im Dabrafenib-Arm wurden somit im Schnitt 1,75-mal so lange beobachtet wie Patienten im Dacarbazin-Arm, so dass die dargestellten, unadjustierten Ergebnisse zu Ungunsten von Dabrafenib verzerrt sind.

Die Nebenwirkungen werden insgesamt als für die Patienten zum Teil bedeutend, aber als behandelbar eingestuft; im vorläufigen EPAR kommt das CHMP entsprechend zu dem Schluss „The adverse event profile of dabrafenib seems acceptable and generally manageable.“ (aus ¹⁴European Medicines Agency (EMA) 2013). Bei Betrachtung einzelner Nebenwirkungen zeigen sich dennoch nur für 2 Nebenwirkungen signifikante Unterschiede, die zudem im Fall der Neutropenie schwereren Grades zum Vorteil von Dabrafenib ausfallen. Für die Behandlung von Fieber, das mit Dabrafenib signifikant häufiger beobachtet wurde, wie auch für die Haut betreffende unerwünschte Ereignisse existieren einfache und effektive Maßnahmen für Monitoring und Management. Empfehlungen zum Monitoring und Management unerwünschter Ereignisse sind Bestandteil der Fachinformation. Es wurden in der Studie keine arzneimittelbedingten unerwünschten Ereignisse beobachtet, die zum Tode führten. Zudem wurde keine erhöhte Photosensitivität im Vergleich zu Dacarbazin beobachtet.

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.

Da mit der BREAK-3-Studie eine direkte Vergleichsstudie für das zu bewertende Arzneimittel (Dabrafenib) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Dacarbazin) vorliegt, treffen dieses Kapitel und die zugehörigen Unterkapitel nicht zu.

Der zusätzlich vorgelegte indirekte Vergleich zu Vemurafenib wird in Kapitel 4.3.2.3 aufgeführt, da dieser nicht die primäre Fragestellung des Zusatznutzens gegenüber der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin beantwortet.

Zur Einordnung von Dabrafenib innerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets, in dem wie in Modul 3 dargelegt die Substanzklasse der BRAF-Inhibitoren den neuen Standard darstellt, werden die Methodik und die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zu Vemurafenib im Kapitel 4.3.2.3 beschrieben. Die von der Dossiervorlage abweichende Verortung des indirekten Vergleichs, auf die der G-BA im Rahmen der Prüfung auf formale Vollständigkeit hingewiesen hat, wurde beibehalten, um diese Einordnung von Dabrafenib gegenüber Vemurafenib von der Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib gegenüber der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin klar zu trennen. Da der indirekte Vergleich nicht primär zur Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib gegenüber der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin herangezogen wird, bleiben einzelne in der Dossiervorlage (Kap. 4.3.2.1) geforderten Angaben unberücksichtigt.

Der indirekte Vergleich basiert auf einer Arbeit eines externen Forschungsunternehmens, die im Mai 2013 berichtete wurde. Die im Abschlussbericht enthaltene Literaturrecherche wurde Ende 2012 durchgeführt. Es wurde darüber hinaus eine aktualisierte Literaturrecherche, sowie eine Suche in Studienregistern durchgeführt. Die entsprechenden Ergebnisse sind im Abschnitt 4.3.2.3, sowie in den Anhängen Anhang 4-A und Anhang 4-B beschrieben

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. 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, s.o.

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, s.o.

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 4-47: 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

Nicht zutreffend, s.o.

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 4.3.1.3.1.1.

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-48: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	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, s.o.

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

Tabelle 4-49: 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-G. 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-G.

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	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, s.o.

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

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 4-51: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend, s.o.

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 die übliche 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.*

Nicht zutreffend, s.o.

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, s.o.

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. 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-G. 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-G.

Tabelle 4-52: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können
			Patient	Behandler		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

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 4-53: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-54: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

1) Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar.

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.

4.3.2.2.3.2 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.

In diesem Abschnitt werden weitere Untersuchungen aufgeführt, die die Bewertung des Nutzens von Dabrafenib unterstützen. Dabei werden zwei weitere Untersuchungen dargestellt:

1. Indirekter Vergleich von Dabrafenib mit Vemurafenib
2. Studie bei Patienten mit Hirnmetastasen (BREAK-MB)

4.3.2.3.1 Weitere Untersuchungen – indirekter Vergleich

Für den Vergleich von Dabrafenib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin liegt eine vergleichende Studie vor, so dass ein indirekter Vergleich diesbezüglich nicht erforderlich ist.

Um darüber hinaus einen Vergleich innerhalb der sich im Anwendungsgebiet zum neuen Standard etablierenden BRAF-Inhibitoren zu ermöglichen, wird im Folgenden ein indirekter Vergleich zwischen Dabrafenib und Vemurafenib vorgelegt. Der zusätzlich vorgelegte indirekte Vergleich zu Vemurafenib wird hier unter „4.3.2.3. weitere Untersuchungen“ aufgeführt, da dieser nicht die primäre Fragestellung des Zusatznutzens gegenüber der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin beantwortet.

Die von der Dossievorlage abweichende Verortung des indirekten Vergleichs, auf die der G-BA im Rahmen der Prüfung auf formale Vollständigkeit hingewiesen hat, wurde beibehalten, um diese Einordnung von Dabrafenib gegenüber Vemurafenib von der Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib gegenüber der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin klar zu trennen. Da der indirekte Vergleich nicht primär zur Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib gegenüber der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin herangezogen wird, bleiben einzelne in der Dossievorlage (Kap. 4.3.2.1) geforderten Angaben unberücksichtigt.

Der indirekte Vergleich basiert auf einer Arbeit eines externen Forschungsunternehmens, die im Mai 2013 berichtete wurde. Die im Abschlussbericht enthaltene Literaturrecherche wurde Ende 2012 durchgeführt. Es wurde darüber hinaus eine aktualisierte Literaturrecherche, sowie eine Suche in Studienregistern durchgeführt.

Nach Einschätzung des G-BA vom November 2012 stellt Vemurafenib „noch nicht den alleinigen Therapiestandard nach allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse dar“ (¹⁷Gemeinsamer Bundesausschuß (G-BA) 2012). Der G-BA begründet dies mit der Unsicherheit der Datenlage zu Vemurafenib, die zur Einstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als „Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen“

und zur Befristung des Beschlusses geführt hat. Des Weiteren ist, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten, nach 5. Kapitel §6 Abs. 4 Satz 1 VerfO für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen. BRAF-Inhibitoren haben sich jedoch, wie in Modul 3 dargelegt, entsprechend der deutschen Leitlinien zum Standard in der Therapie des fortgeschrittenen bzw. metastasierten Melanoms bei Patienten mit BRAF-Mutation entwickelt (²⁹Leitlinienprogramm Onkologie (Hrsg.) 2013). Verordnungsdaten zeigen, dass schon kurz nach Einführung von Vemurafenib im 12-Monatszeitraum bis April 2013 mehr als doppelt so viele Packungen Vemurafenib im Vergleich zu Dacarbazin verschrieben wurden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Dacarbazin nicht nur zur Behandlung des malignen Melanoms, sondern auch zur Behandlung von Morbus Hodgkin und Weichteilsarkomen zugelassen ist (⁸²ims Health GmbH 2013; ⁶³Fachinformation Dacarbazin Lipomed 2010; ⁶⁴Fachinformation Detimedac 2010).

Zudem gehören Dabrafenib und Vemurafenib der gleichen Wirkstoffklasse an. Aus diesen Gründen erscheint es angebracht, für eine umfassende Einschätzung des Nutzens von Dabrafenib und der Einordnung im Therapiegebiet auch den Stellenwert im Vergleich zu Vemurafenib darzulegen. Da es keine direkte Vergleichsstudie zwischen diesen beiden Arzneimitteln gibt, wurde ein indirekter Vergleich mit folgender Methodik durchgeführt:

Ausgangspunkt der vorgestellten Daten ist ein indirekter Vergleich mit dem Ziel, die relative Wirksamkeit und Sicherheit von Dabrafenib und Trametinib im Vergleich zu Ipilimumab, Dacarbazin, Vemurafenib und Fotemustin beim metastasierten malignen Melanom (MMM) zu untersuchen (Gesamtanalyse). Ein ergänzendes Teilziel der Untersuchung ist es, spezifisch die relative Wirksamkeit und Sicherheit von Dabrafenib und Vemurafenib bei BRAF-positivem metastasiertem Melanom zu untersuchen (Teilanalyse) (⁸³Heron Evidence Development Ltd. 2013; ⁸⁴Heron Evidence Development Ltd. 2013). Die Ergebnisse dieses Berichtes werden im Folgenden zusammengefasst.

Relevante Studien für die Analyse wurden durch eine systematische Recherche in folgenden Datenbanken ermittelt:

Literaturdatenbanken (Anfang der Datenbank bis 22.10.2012):

- MEDLINE® (inkl. MEDLINE® In-Process and other non-indexed citations)
- Embase®
- Cochrane Central Trials Register (inkl. Cochrane Database of Systematic Reviews)

Konferenzdatenbanken (Zeitraum: 2010-2012)

- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- International Melanoma Congress der Society for Melanoma Research (SMR)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)/European Cancer Organization (ECCO)

HTA-Berichte und “Public Assessment Reports”

Hier wurde in den Internetseiten der European Medicines Agency (EMA) und der Food and Drug Administration (FDA) gesucht; zusätzlich wurden HTA-Berichte in englischer Sprache vom National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Scottish Medicines Consortium (SMC), Pan-Canadian Oncology Drug Review (PCODR), Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), IQWiG und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) einbezogen.

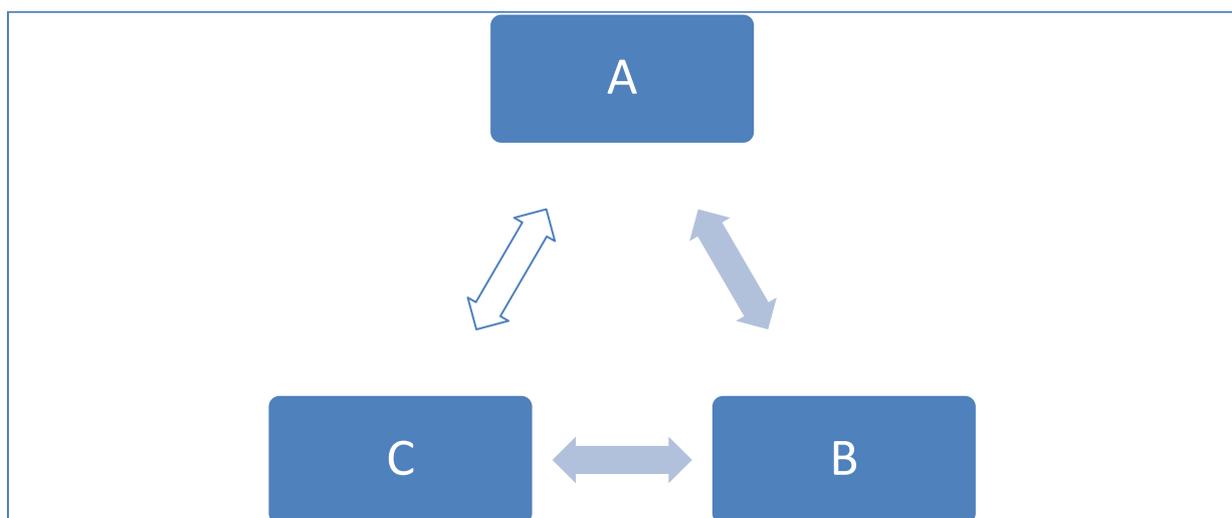
Studienregister:

In Clinicaltrials.gov und das Australian Clinical Trials Registry (www.actr.org.au) wurde gesucht, um laufende Studien zu identifizieren.

Die Suchstrategien, Einschlusskriterien und Datenextraktion sind detailliert im Studienbericht dargestellt (⁸³Heron Evidence Development Ltd. 2013; ⁸⁴Heron Evidence Development Ltd. 2013).

Methodik des adjustierten indirekten Vergleiches:

Für die identifizierten Studien zum adjustierten indirekten Vergleich von Dabrafenib und Vemurafenib wurden Netzwerkdiagramme für jeden Endpunkt erstellt, um mögliche indirekte Vergleich zu identifizieren. Der adjustierte indirekte Vergleich (indirect treatment comparison, ITC) wurde nach der Methodik von Bucher et al. durchgeführt (⁵⁸Bucher et al. 1997). Dies beruht auf der Annahme, dass der Logarithmus der Effektgröße von Medikament A vs. C gleich der Differenz der Logarithmen der Effekte zwischen A vs. B und B vs. C ist (siehe Abbildung 4-14) Dies gilt gleichermaßen für dichotome Variable, bei denen relative Risiken (RR) als Effektmaß verwendet werden, wie für stetige Variable, bei denen das Hazard Ratio (HR) verwendet wird. Die Basisannahme des Modells von Bucher et al. ist, dass die relative Effektivität einer Behandlung in allen Studien des adjustierten indirekten Vergleiches identisch ist.



Dunkle Pfeile: Direkter Vergleich, heller Pfeil: indirekter Vergleich

Abbildung 4-14: Schematische Präsentation eines adjustierten indirekten Vergleichs

Die Effektgröße (effect size, ES) A vs. C wird wie folgt bestimmt aus den Effektgrößen von A vs. B und B vs. C:

Die Varianz der Effektgröße A vs. C ist.

Der Standardfehler (standard error, SE) wurde berechnet als:

Das Konfidenzintervall (confidence interval, CI) des Schätzers der Effektgröße A vs. C ist:

$$CI_{low_{AC}} = \ln(ES_{AC}) - 1.96 \times SE_{AC}$$

$$CI_{high_{AC}} = \ln(ES_{AC}) + 1.96 \times SE_{AC}$$

Für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Dabrafenib und Vemurafenib ergab sich für alle möglichen Endpunkte folgendes Netzwerkdiagramm mit dem gemeinsamen Brückenkomparator Dacarbazin (DTIC) (Abbildung 4-15):



Erläuterung bid: zweimal täglich; DTIC: Dacarbazin; q3w: alle 3 Wochen

Abbildung 4-15: Netzwerkdiagramm für den Vergleich von Dabrafenib und Vemurafenib

Der Code des Computerprogramms ist in Modul 5 hinterlegt (⁵⁹GlaxoSmithKline 2013). Der Code wurde für alle durchgeführten indirekten Vergleiche angewendet (⁶⁰GlaxoSmithKline 2013).

4.3.2.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen – indirekter Vergleich

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. Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Siehe hierzu Abschnitt 4.3.1.1.1

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Die Abbildung 4-16 zeigt den Identifikationsprozess der aus der Literaturrecherche resultierenden Studien für den adjustierten indirekten Vergleich. Um Dabrafenib mit Vemurafenib zu vergleichen, finden nur die Studie BREAK-3 für Dabrafenib (⁵Hauschild et al. 2012) und BRIM-3 für Vemurafenib (⁷Chapman et al. 2011) Berücksichtigung.

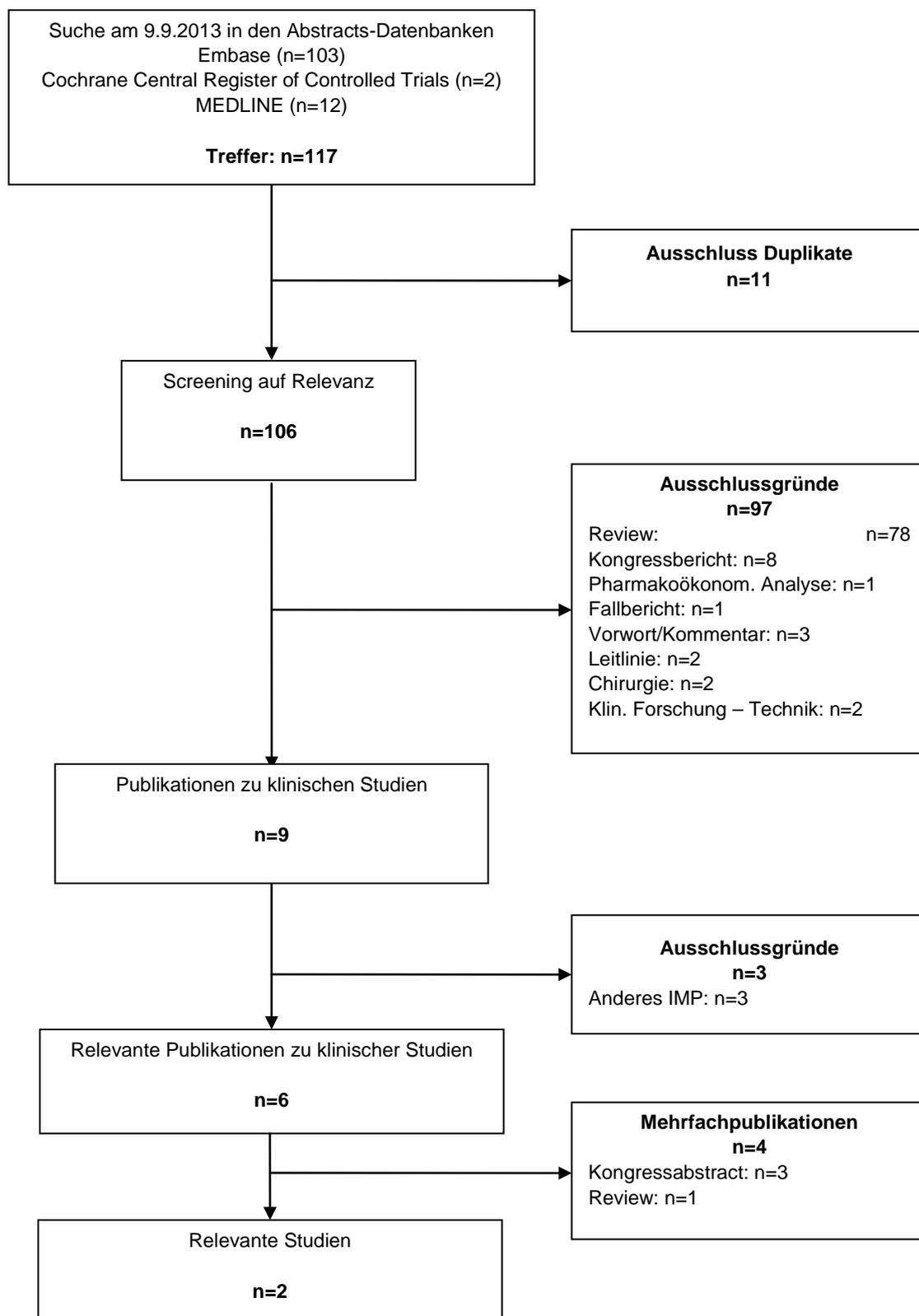


Abbildung 4-16: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche für den indirekten Vergleich

Die durchgeführte Literaturrecherche ist im Anhang 4-A dokumentiert.

4.3.2.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Tabelle 4-55: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT für den indirekten Vergleich zwischen Dabrafenib und Vemurafenib

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. ^b)
BRF113683 (BREAK-3)	clinicaltrials.gov [NCT01227889] (⁶¹ ClinicalTrials.gov 2010), ICTRP Search Portal [EUCTR2009-015298-11-DE] (⁸⁵ EU Clinical Trials Register 2011)	ja	ja
BRIM 3	clinicaltrials.gov [NCT01006980] (⁸⁶ ClinicalTrials.gov 2009) ICTRP Search Portal [EUCTR2009-012293-12-NL] (⁸⁷ EU Clinical Trials Register 2010)	nein	ja

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.

Die durchgeführte Suche in Studienregistern ist darüber hinaus im Anhang 4-B dokumentiert.

4.3.2.3.1.1.4 Resultierender Studienpool

Tabelle 4-56: Studienpool – RCT für den indirekten Vergleich

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittel s (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
-	-	-	-	-	-	-
aktivkontrolliert,						

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
BRF113683 (BREAK-3)	ja	ja	nein	ja (⁶² GlaxoSmithKline Group 2012)	ja NCT01227889 (⁶¹ ClinicalTrials.gov 2010)	ja (⁵ Hauschild et al. 2012)
BRIM-3	nein	nein	ja	nein	clinicaltrials.gov [NCT01006980] (⁸⁶ ClinicalTrials.gov 2009) ICTRP Search Portal [EUCTR2009-012293-12-NL] (⁸⁷ EU Clinical Trials Register 2010)	ja (⁷ Chapman et al. 2011)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

4.3.2.3.1.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen – indirekter Vergleich

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial.

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.

Die beiden Studien BREAK-3 und BRIM-3, die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen werden, sind sehr gut miteinander vergleichbar in Bezug auf Studiendesign, Durchführung und Patientencharakteristika. Für beide Studien ist endpunktübergreifend ein geringes Verzerrungspotenzial zu sehen. Wesentliche Unterschiede sind darin zu sehen, dass in der BREAK-3-Studie (Dabrafenib vs. Dacarbazin) weniger Patienten eingeschlossen wurden (n=250), die noch dazu im Verhältnis 3:1 randomisiert wurden, als in der BRIM-Studie (Vemurafenib vs. Dacarbazin) (n=675), wo im Verhältnis 1:1 randomisiert wurde. In der BREAK-3-Studie war von Studienbeginn an im Studienprotokoll der Crossover bei

Progression unter Dacarbazin vorgesehen. In der BRIM-3-Studie wurde die Möglichkeit des Crossover erst nach der primären Auswertung der Studie auf Empfehlung des Data and Safety Monitoring Boards ermöglicht (⁷Chapman et al. 2011). Zudem wurden die Überlebensdaten zu verschiedenen Zeitpunkten (Datenschnitten) ausgewertet.

Tabelle 4-57: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für den adjustierten indirekten Vergleich

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/Crossover 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
BRIM-3	Phase III, offene, randomisierte, parallele, prospektive, multizentrische Studie. Verblindete Analyse des Endpunktes PFS zum Zeitpunkt der Interimanalyse.	Erwachsene (≥ 18 Jahre). Messbare Läsion (RECIST v1.1 Kriterien). Histologisch gesichertes BRAF- V600 Mutation positives metastasiertes Melanom (nicht resezierbares Stadium IIIc oder Stadium IV). ECOG Performance- Status 0-1. Keine Vorbehandlung gegen Metastasen.	Vemurafenib (n=337). Dacarbazin (n=338).	Aktiv, keine Patientenrekrutierung. Keine zeitlich definierte primäre Studiendauer. Der klinische Daten- schnitt erfolgte nach Erreichen einer prä- spezifizierten Anzahl von Ereignissen. Periode 1: Ende des klinischen Daten- schnitts. Periode 2: Ende der Nachbeobachtung.	Multizentrische Studie. Studienzentren in Australien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Israel, Italien, Kanada, Neuseeland, Niederlande, Schweden, Schweiz und USA Datum des primären klinischen Datenschnitts: 19 Dez. 2011. Weitere klinische Datenschnitte: 31. März 2011 und später.	<u>Ko-primäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben. Progressionsfreies Überleben. <u>Sekundäre Endpunkte</u> Tumoransprechen; Unerwünschte Ereignisse. Weitere, untersuchte Endpunkte wurden im Rahmen der Nutzenbe- wertung nicht weiter betrachtet.

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/Crossover 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
BRF113683 (BREAK-3)	Phase III, offene, randomisierte, parallele, prospektive, multizentrische Studie. Die Analyse des primären Endpunktes erfolgte verblindet.	Erwachsene (≥ 18 Jahre). Messbare Läsion (RECIST v1.1 Kriterien). Histologisch gesichertes, fortgeschrittenes (nicht resezierbares Stadium III) oder metastasiertes (Stadium IV) BRAF-V600E Mutation positives Melanom. ECOG Performance-Status 0-1. Keine Vorbehandlung gegen Metastasen.	Dabrafenib (n=187). Dacarbazin (n=63).	Aktiv, keine Patientenrekrutierung. Keine zeitlich definierte primäre Studiendauer. Datenschnitt für den primären Endpunkt PFS bei Auftreten von 102 Ereignissen und dem Einschluss von allen Patienten. Crossover-Behandlungsphase für Patienten im Dacarbazin-Behandlungsarm mit Krankheitsprogression. Nachbeobachtungsphase für alle Patienten nach Studienabbruch um Daten zu weiteren Krebstherapien, Tod und Progression zu gewinnen.	Multizentrische Studie. 70 Studienzentren in 12 Ländern: Australien (4 Zentren), Kanada (5), Frankreich (8), Deutschland (15), Ungarn (2), Irland (2), Italien (7), Niederlande (1), Polen (4), Russische Föderation (5), Spanien (9), USA (8). Randomisierung der Patienten: 23. Dez. 2010 – 01. Sept. 2011. Datum des primären klinischen Datenschnitts: 19 Dez. 2011. Nachbeobachtung alle 12 Wochen bis zum Studienende oder Tod.	<u>Primärer Endpunkt:</u> Progressionsfreies Überleben. <u>Sekundärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben. <u>Weitere sekundäre Endpunkte</u> Tumoransprechen; Unerwünschte Ereignisse; Patientenrelevante Lebensqualität.

Tabelle 4-58: Charakterisierung der Interventionen – RCT für den adjustierten indirekten Vergleich

Studie	Behandlung 1	Behandlung 2	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
BRIM-3	Vemurafenib (960 mg BID, oral)	Dacarbazin (1.000 mg/m ² , iv) Tag 1 alle 3 Wochen	Dosisreduktion unter Berücksichtigung präspezifizierter Kriterien für Vemurafenib und Dacarbazin. Crossover von Patienten im Dacarbazin-Behandlungsarm in den Vemurafenib-Behandlungsarm bei Auftreten einer Krankheitsprogression unter Berücksichtigung von präspezifizierten Kriterien. Zum Zeitpunkt des ersten klinischen Datenschnitts zum 30. Dez 2010 gab es kein Crossover, dies wurde erst im Verlauf der klinischen Studie eingeführt.
BRF113683 (BREAK-3)	Dabrafenib (150 mg BID, oral)	Dacarbazin (1000 mg/m ² , iv) Tag 1 alle 3 Wochen	Dosisreduktion unter Berücksichtigung präspezifizierter Kriterien für Dabrafenib und Dacarbazin. Crossover von Patienten im Dacarbazin-Behandlungsarm in den Dabrafenib-Behandlungsarm bei Auftreten einer Krankheitsprogression unter Berücksichtigung von präspezifizierten Kriterien. Die Crossover Kriterien waren bereits zum Beginn der Studie präspezifiziert.

Tabelle 4-59: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für den adjustierten indirekten Vergleich

Studie Gruppe	N	Alter	Geschlecht		Frühere Therapien		
		(Jahre)	Männlich (%)	Weiblich (%)	Ja (%)	Nein (%)	
BRIM-3	Vemurafenib	337	56 ¹ (21-86) ²	200 (59)	137 (41)	k.A. ⁴	k.A. ⁴
	Dacarbazin	338	52 ¹ (17-86) ²	181 (54)	157 (46)		
BRF113683 (BREAK-3)		187	53,0 ¹ (22-93) ²	112 (60)	75 (40)	181 (97) ³	6 (3) ³
	Dabrafenib	63	50,0 ¹ (21-82) ²	37 (59)	26 (41)	62 (98) ³	1 (2) ³
	Dacarbazin						

¹ = Median; ² = (Minimum-Maximum); ³ = jegliche Therapie (Immuntherapie, Radiotherapie, adjuvante biologische Therapie, adjuvante Chemotherapie); ⁴ die eingeschlossenen Patienten waren definiert als nicht vorbehandelt.
k.A. = keine Angaben.

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

Studie Gruppe	N	Tumor Stadium		LDH		Performance Status (ECOG)	
		III (%)	IV (%)	>ULN (%)	≤ULN (%)	0 (%)	≥1 (%)
BRIM-3							
Vemurafenib	337	20 (6)	317 (94)	195 (58)	142 (42)	229 (68)	108 (32)
Dacarbazin	338	13 (4)	325 (96)	196 (58)	142 (42)	130 (68)	108 (32)
BRF113683 (BREAK-3)							
Dabrafenib	187	7 (4)	180 (96)	119 (64)	43 (68)	124 (66)	62 (33)
Dacarbazin	63	4 (6)	59 (94)	67 (36)	19 (30)	44 (70)	16 (25)

Studie Gruppe	N	Metastasierung			
		IIIc/n.r. M0 (%)	M1a (%)	M1b (%)	M1c (%)
BRIM-3					
Vemurafenib	337	20 (6) ²	34 (10)	62 (18)	221 (66)
Dacarbazin	338	13 (4) ²	40 (12)	65 (19)	220 (65)
BRF113683 (BREAK-3)					
Dabrafenib	187	6 (3) ¹	23 (12)	34 (18)	124 (66)
Dacarbazin	63	1 (2) ¹	10 (16)	12 (19)	40 (63)

¹ = Stadium M0; ² = Stadium IIIc;

Tabelle 4-60: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für den adjustierten indirekten Vergleich

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungs- potenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
BRIM-3	ja	ja	nein	nein	nein	nein	niedrig
BRF113683 (BREAK-3)	ja	ja	nein	nein	nein	nein	niedrig

Tabelle 4-61: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für den adjustierten indirekten Vergleich

Studie	Gesamt- überleben	Progressions- freies Überleben	Tumor- ansprechen („Gesamtansp rechrte“, „Ansprech- dauer“)	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Unerwünschte Ereignisse
BRIM-3	ja	ja	ja	ja FACT-M, VAS Schmerz	ja
BRF113683 (BREAK-3)	ja	ja	ja	Ja EORTC QLQ- C30, EQ-5D	ja

Da die gesundheitsbezogene Lebensqualität in den beiden Studien mit unterschiedlichen Instrumenten gemessen wurde, konnte kein indirekter Vergleich hinsichtlich der gesundheitsbezogene Lebensqualität durchgeführt werden.

4.3.2.3.1.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen – indirekter Vergleich

4.3.2.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen – indirekter Vergleich

4.3.2.3.1.3.1.1 Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen – indirekter Vergleich

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 4.3.1.3.1.1.

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-62: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen wurden: Endpunkt PFS

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Dabrafenib	Dacarbazin	Vemurafenib
1	BRIM-3		•	•
1	BRF113683 (BREAK-3)	•	•	

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Dabrafenib und Vemurafenib ergab sich für alle Endpunkte das gleiche Netzwerkdiagramm mit dem gemeinsamen Brückenkomparator Dacarbazin (DTIC) (siehe Abbildung 4-15).

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

Tabelle 4-63: Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben“ für den adjustierten indirekten Vergleich

Studie	Operationalisierung PFS
BRIM-3	<p>Ko-primärer Wirksamkeitsendpunkt, definiert als das Zeitintervall (in Monaten) zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt einer Krankheitsprogression oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem welches Ereignis früher eintrat. Für verstorbene Patienten, die bisher keine Krankheitsprogression aufwiesen, wurde das Datum des Todes als Progressionsereignis gewertet. Patienten die zum Zeitpunkt der abschließenden Analyse am Leben waren und keine Krankheitsprogression aufwiesen, wurden zum Zeitpunkt der letzten verwertbaren Tumorbeurteilung zensiert. Patienten ohne Tumorbeurteilung nach Randomisierung wurden auf den Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p>Die Erhebung des Endpunktes zum Zeitpunkt der Interim Analyse erfolgte offen durch den Prüfarzt und unabhängig davon verblindet durch ein unabhängiges Datenreview-Komitee.</p>
BRF113683 (BREAK-3)	<p>Primärer Wirksamkeitsendpunkt (PFS1) für die randomisierte Studienphase, definiert als das Zeitintervall (in Monaten) zwischen Randomisierung und dem frühesten Zeitpunkt einer Krankheitsprogression oder Tod durch jegliche Ursache. Die Bewertung der Progression erfolgte auf der Grundlage von radiographischen und photographischen Befunden durch den Prüfarzt unter Anwendung der RECIST v1.1 Kriterien.</p> <p>Die Erhebung des Endpunktes erfolgte offen durch den Prüfarzt und unabhängig davon verblindet durch ein unabhängiges Datenreview-Komitee.</p> <p>Für den Endpunkt wurde eine zensierte und nicht-zensierte Analyse durchgeführt. Patienten ohne Krankheitsprogression wurden zum Termin der geplanten Studienvisite (± 7 Tage) oder zum Termin der durchgeführten Studienvisite zensiert, falls diese Studienvisite ungeplant erfolgte. Die Analyse berücksichtigte die Subgruppen Patienten mit Progression und verstorbene Patienten, zensierte Patienten ohne follow-up und zensierte Patienten mit follow-up</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial 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.

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Progressionsfreies Überleben“ für den adjustierten indirekten Vergleich

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BRIM-3	niedrig	nein	nein	nein	nein	hoch
BRF113683 (BREAK-3)	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig

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.

Tabelle 4-65: Indirekter Vergleich von Dabrafenib vs. Vemurafenib: Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben“

Endpunkt	HR	95% KI, untere Grenze	95% KI, obere Grenze	p-Wert
PFS	0,97	0,60	1,57	0,91
PFS: progressionsfreies Überleben, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall				

Quelle: (⁸⁴Heron Evidence Development Ltd. 2013), Kapitel 5.1.1.2

Im adjustierten indirekten Vergleich zeigt sich unter der Therapie mit Dabrafenib ein schwach geringeres, nicht statistisch signifikantes Risiko für eine Progression im Vergleich zu einer Therapie mit Vemurafenib. Aus diesen Daten lässt sich kein Nutzenvorteil für eines der Arzneimittel gegenüber dem anderen nachweisen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.1.3.1.2 Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen – indirekter Vergleich

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-66: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen wurden: Endpunkt Gesamtüberleben

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Dabrafenib	Dacarbazin	Vemurafenib
1	BRIM-3		•	•
1	BRF113683 (BREAK-3)	•	•	

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Für den adjustierten indirekten zwischen Dabrafenib und Vemurafenib ergab sich für alle Endpunkte das gleiche Netzwerkdiagramm mit dem gemeinsamen Brückenkomparator Dacarbazin (DTIC) (siehe Abbildung 4-15).

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

Tabelle 4-67: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“ für den adjustierten indirekten Vergleich

Studie	Operationalisierung Gesamtüberleben
BRIM-3	<p>Ko-primärer Wirksamkeitsendpunkt, definiert als das Zeitintervall (in Monaten) zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache. Patienten, die zum Zeitpunkt der abschließenden Analyse noch am Leben waren, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt vor der Analyse, an welchem der Patienten nachweislich am Leben war, zensiert. Hierfür wurde der Zeitpunkt des letzten Kontaktes oder der letzten Tumorbegutachtung herangezogen. Die Gesamtüberlebenszeit der Patienten, für die keine Überlebensdaten nach Behandlungsbeginn vorlagen, wurde auf den Zeitpunkt des Randomisierung zensiert.</p> <p>Der Endpunkt Gesamtüberleben berücksichtigte zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts am 30. Dezember 2010 keine Crossover Patienten. In späteren Analysen des Endpunktes Gesamtüberleben (31. März 2011, 3. Oktober 2011) wurden 38 bzw. 43 Crossover Patienten mit Vemurafenib als Zweitlinientherapie in der Analyse des Dacarbazin-Behandlungsarm berücksichtigt.</p>
BRF113683 (BREAK-3)	<p>Sekundärer Wirksamkeitsendpunkt, definiert als das Zeitintervall (in Monaten) zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache. Für Patienten, die nicht im Verlauf der Studie verstarben, wurde der Endpunkt zum Datum der letzten durchgeführten Studienvisite zensiert.</p> <p>Der Endpunkt Gesamtüberleben berücksichtigte alle Todesfälle im Verlauf der Studie inklusive Todesfälle, die im Verlauf des Crossover Zeitraums auftraten. Die Analyse des Dacarbazin-Behandlungsarmes berücksichtigte daher auch Crossover Patienten mit Dabrafenib als Zweitlinientherapie.</p>

In beiden Studien wurde ein Crossover erlaubt. In der BREAK-3-Studie zu Dabrafenib war dies von Beginn an im Studienprotokoll vorgesehen; in der BRIM-3-Studie zu Vemurafenib

wurde das Studienprotokoll im Verlauf der Studie, und zwar nach der primären Auswertung, um die Möglichkeit des Crossover erweitert. Der Crossover hat einen verzerrenden Effekt auf die Analyse des Gesamtüberlebens. In beiden Studien wurde mittels des Rank Preserving Structural Failure Time Model (RPSFTM)-Verfahrens unter Verwendung unterschiedlicher Ansätze (“On treatment”, “Treatment group”, “On treatment observed”) für diesen Effekt statistisch adjustiert. Detailliertere Erläuterungen finden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.2 (Gesamtüberleben – RCT). Zudem wird der indirekte Vergleich für die (verzerrte) ITT-Analyse ohne Adjustierung sowie für die Strategie „Zensierung der Crossover-Daten“ berichtet.

Es stehen Daten zu verschiedenen Zeitpunkten zur Verfügung. In der BREAK-3-Studie waren dies die Datenschnitte am 19.12.2011, 25.06.2012 und 18.12.2012. In der BRIM-3-Studie wurden die Datenschnitte zum 30.12.2010, 31.03.2011, 03.10.2011 und 01.02.2012 verwendet. Der Anteil von Patienten mit Crossover vom Dacarbazin- in den Dabrafenib- bzw. Vemurafenib-Arm ist in der Tabelle 4-68: Crossover zu verschiedenen Datenschnitten: BREAK-3 vs. BRIM-3 dargestellt. Aus dieser Tabelle wird deutlich, dass das Verzerrungspotenzial durch Crossover in der BREAK-3-Studie zu Dabrafenib zu jedem Datenschnitt höher ist als bei Vemurafenib in der BRIM-3-Studie.

Tabelle 4-68: Crossover zu verschiedenen Datenschnitten: BREAK-3 vs. BRIM-3

BRF113686 (BREAK-3) (Dabrafenib vs. Dacarbazin)		BRIM-3 (Vemurafenib vs. Dacarbazin)	
Zeitpunkt Datenschnitt	Anteil Patienten mit Crossover	Zeitpunkt Datenschnitt	Anteil Patienten mit Crossover
19.12.2011	44% ¹	30.12.2011	0% ⁴
25.06.2012	56% ²	31.03.2011	15% ⁵
18.12.2012	59% ³	03.10.2011	24% ⁵
		01.02.2012	34% ⁵

¹ (⁵Hauschild et al. 2012)
² (⁸⁸Fachinformation Tafinlar® (dabrafenib) EMA 2013)
³ (⁷⁴Hauschild et al. 2013)
⁴ (⁷Chapman et al. 2011)
⁵ (⁸⁹Roche Products Limited 2012)

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial 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.

Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtüberleben“ für den adjustierten indirekten Vergleich

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BRIM-3 ¹	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig
BRIM-3 ²	niedrig	nein	ja	nein	ja	hoch
BRF113683 (BREAK-3)	niedrig	nein	ja	nein	ja	hoch
BRF113683 (BREAK-3) [nach Crossover Adjustierung]	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig
¹ Datenschnitt zum 30. 12. 2010; ² Datenschnitte zum 31. 03. 2011 und später						

In der BREAK-3-Studie ist aufgrund des Crossovers von einem hohen Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben auszugehen. Da beim ersten Datenschnitt der BRIM-3-Studie noch kein Crossover vorlag, ist zu diesem Zeitpunkt von einem niedrigen Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben auszugehen. Bei allen späteren Datenschnitten der BRIM-3 lag ein Crossover vor, so dass zu diesen Zeitpunkten von einem hohen Verzerrungspotenzial des Endpunktes Gesamtüberleben auszugehen ist.

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.

Tabelle 4-70: Indirekter Vergleich von Dabrafenib vs. Vemurafenib: Ergebnisse für „Gesamtüberleben“

HR	95% KI, unterer Rand	95% KI, oberer Rand	ln (HR)	SE	p-Wert
BREAK-3 25.06.2012 vs. BRIM-3 01.02.2012					
RPSFTM 'treatment group'					
0,81	0,26	2,54	-0,21	0,58	0,72
RPSFTM 'on treatment'					
0,53	0,08	3,55	-0,63	0,97	0,51
RPSFTM 'on treatment - observed'					

HR	95% unterer Rand	KI, oberer Rand	95% KI, oberer Rand	ln (HR)	SE	p-Wert
0,89	0,33		2,37	-0,12	0,50	0,82
ITT-Analyse ohne Adjustierung						
0,99	0,57		1,70	-0,01	0,28	0,96
BREAK-3 18.12.2012 vs. BRIM-3 01.02.2012						
RPSFTM 'treatment group'						
0,86	0,32		2,29	-0,15	0,50	0,76
RPSFTM 'on treatment'						
0,42	0,05		3,64	-0,86	1,10	0,43
RPSFTM 'on treatment - observed'						
0,86	0,32		2,29	-0,15	0,50	0,76
ITT-Analyse ohne Adjustierung						
1,00	0,62		1,62	0,00	0,25	1,00
BREAK-3 19.12.2011 vs. BRIM-3 30.12.2010 (ITT-Analysen ohne Adjustierung)						
1,65	0,63		4,33	0,50	0,49	0,31
BREAK-3 19.12.2011 vs. BRIM-3 31.03.2011 (ITT-Analysen ohne Adjustierung)						
1,30	0,51		3,30	0,26	0,48	0,58
BREAK-3 25.06.2012 vs. BRIM-3 03.10.2011 (ITT-Analysen ohne Adjustierung)						
1,12	0,64		1,95	0,11	0,28	0,69
BREAK-3 18.12.2012 vs. BRIM-3 03.10.2011 (ITT-Analysen ohne Adjustierung)						
1,13	0,69		1,85	0,13	0,25	0,62
BREAK-3 25.06.2012 vs. BRIM-3 03.10.2011 (mit Zensierung der Crossover Daten)						
1,94	0,85		4,42	0,66	0,42	0,12
BREAK-3 18.12.2012 vs. BRIM-3 03.10.2011 (mit Zensierung der Crossover-Daten)						
2,21	1,03		4,75	0,79	0,39	0,04
HR: Hazard Ratio (Dabrafenib vs. Vemurafenib, HR <1: Dabrafenib besser als Vemurafenib), KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler, ln: natürlicher Logarithmus						

Quelle: (⁸⁴Heron Evidence Development Ltd. 2013), Table 16)

In der am stärksten verzerrten Analyse (ITT ohne Adjustierung für Crossover) zeigt sich ein numerischer, nicht signifikanter Vorteil für Vemurafenib. Lediglich der Vergleich in der Analyse mit Zensierung des 3. Datenschnittes für Dabrafenib (BREAK-3, stärkste Verzerrung durch Crossover) mit dem 1. Datenschnitt für Vemurafenib (BRIM-3, ohne jegliche Verzerrung durch Crossover) zeigt einen statistisch signifikanten (p=0,04) Vorteil für Vemurafenib. Dieser Vergleich ist allerdings nur sehr bedingt aussagekräftig, da unterschiedliche Datenschnitte mit sehr unterschiedlichen Crossover-Raten in Beziehung gesetzt werden.

Insgesamt sind die Überlebensdaten durch den Crossover stark verzerrt. Am aussagekräftigsten sind die indirekten Vergleiche, bei denen eine Adjustierung des Crossover-

Effektes vorgenommen wurde. In diesen Analysen zeigt sich durchgängig ein numerischer, statistisch nicht signifikanter Überlebensvorteil zu Gunsten von Dabrafenib.

Insgesamt können auf Basis der vorliegenden Daten keine relevanten Unterschiede hinsichtlich des Gesamtüberlebens zwischen den Dabrafenib und Vemurafenib nachgewiesen werden.

4.3.2.3.1.3.1.3 Tumoransprechen – weitere Untersuchungen – indirekter Vergleich

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-71: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen wurden: Endpunkt Tumoransprechen

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Dabrafenib	Dacarbazin	Vemurafenib
1	BRIM-3		•	•
1	BRF113683 (BREAK-3)	•	•	

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Für den adjustierten indirekten Vergleich zwischen Dabrafenib und Vemurafenib ergab sich für alle Endpunkte das gleiche Netzwerkdiagramm mit dem gemeinsamen Brückenkomparator Dacarbazin (DTIC) (siehe Abbildung 4-15).

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

Tabelle 4-72: Operationalisierung von „Tumoransprechen („Gesamtansprechrates (ORR)“, „komplette Ansprechrates (CR)“)“ für den adjustierten indirekten Vergleich

Studie	Operationalisierung Tumoransprechen
BRIM-3	<p>Sekundärer Wirksamkeitsendpunkt, repräsentiert durch:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Beste Ansprechrates (best overall response rate). b) Komplette Ansprechrates (Complete Response rate) <p><u>Beste Ansprechrates</u> Definiert als vollständiges oder teilweises Tumoransprechen unter Berücksichtigung der RECIST v1.1 Kriterien. Das beste Gesamtansprechen wurde auf der Basis des bestätigten Tumoransprechens bei der letzten Tumorbeurteilung durch den Prüfarzt festgelegt.. Dies schließt Patienten ein, die nie die Studienmedikation Vemurafenib erhielten sowie behandelte Patienten, bei denen nach Behandlungsbeginn keine Tumorbeurteilung erfolgte.</p> <p><u>Komplette Ansprechrates</u> Definiert als vollständiges Tumoransprechen unter Berücksichtigung der RECIST v1.1 Kriterien. Das beste Gesamtansprechen wurde auf der Basis des bestätigten Tumoransprechens bei der letzten Tumorbeurteilung durch den Prüfarzt festgelegt. Dies schließt Patienten ein, die nie die Studienmedikation Vemurafenib erhielten sowie behandelte Patienten, bei denen nach Behandlungsbeginn keine Tumorbeurteilung erfolgte.</p>
BRF113683 (BREAK-3)	<p>Sekundärer Wirksamkeitsendpunkt, repräsentiert durch:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Gesamtansprechrates (overall response rate, ORR) b) Komplette Ansprechrates (Complete Response Rate, CRR) <p><u>Gesamtansprechrates</u> Definiert als Prozentsatz der Patienten mit einem vollständigen (CR) oder teilweisen (PR) Ansprechen unter Berücksichtigung der RECIST v1.1 Kriterien. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte durch den Prüfarzt und berücksichtigte bestätigte Befunde. Der Endpunkt wurde für die ITT-Population der randomisierten Behandlungsarme analysiert.</p> <p><u>Komplette Ansprechrates</u> Definiert als Prozentsatz der Patienten mit einem vollständigen (CR) Ansprechen unter Berücksichtigung der RECIST v1.1 Kriterien. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte durch den Prüfarzt und berücksichtigte bestätigte Befunde. Der Endpunkt wurde für die ITT-Population der randomisierten Behandlungsarme analysiert.</p> <p>Es wurden die Daten zum Datenschnitt vom 25. Juni 2012 verwendet.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial 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.

Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Tumoransprechen - Gesamtansprechrare“ für den adjustierten indirekten Vergleich

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BRIM-3 ¹	niedrig	nein	nein	nein	nein	hoch
BRF113683 (BREAK-3)	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig
¹ klinischer Datenschnitt zum 30. 12. 2010						

Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Tumoransprechen – Ansprechdauer“ für den adjustierten indirekten Vergleich

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BRIM-3 ¹	niedrig	nein	nein	nein	nein	hoch
BRF113683 (BREAK-3)	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig
¹ klinischer Datenschnitt zum 30. 12. 2010						

Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Tumoransprechen – Zeit bis zum Ansprechen“ für den adjustierten indirekten Vergleich

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BRIM-3 ¹	niedrig	nein	nein	nein	nein	hoch
BRF113683 (BREAK-3)	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig
¹ klinischer Datenschnitt zum 30. 12. 2010						

In der BREAK-3-Studie ist von einem niedrigen Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Tumoransprechen auszugehen, während in der BRIM-3-Studie von einem hohen

Verzerrungspotenzial auszugehen ist, s. dazu auch die Einschätzung vom Sponsor der BRIM-3-Studie (⁹⁰Gemeinsamer Bundesausschuß (G-BA) 2012), Kapitel 4.3.1.3):

„Der Endpunkt „Tumoransprechen“ repräsentiert durch die „beste Gesamtansprechrates“, die „Ansprechdauer“ und die „Zeit bis zum Ansprechen“ kann aufgrund des offenen Studiendesigns potenziell verzerrt sein.

Für das Tumoransprechen wurde eine eigene ITT-Definition gewählt. Des Weiteren bestand eine Imbalance zwischen den Studienarmen hinsichtlich der fehlenden Daten (missings, no response assessment; 52 (23,6%) im Dacarbazin- und 9 (4,1%) im Vemurafenibarm). Da diese Imbalance zugunsten von Vemurafenib ausfällt, besteht die Möglichkeit, dass es sich um einen verzerrenden Faktor bei der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips handeln könnte. Ein Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegt nicht vor.

Aufgrund des offenen Studiendesigns und der Imbalance, die sich auf die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ausgewirkt haben könnte, ist das Verzerrungspotenzial in der Studie NO25026 (BRIM3) für das Tumoransprechen, repräsentiert durch die „beste Gesamtansprechrates“, die „Ansprechdauer“ und die „Zeit bis zum Ansprechen“, als „hoch“ zu beurteilen.“

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.

Tabelle 4-76: Indirekter Vergleich von Dabrafenib vs. Vemurafenib: Ergebnisse für „Tumoransprechen“

Endpunkt	RR	95% KI, unterer Rand	95% KI, oberer Rand	p-Wert
ORR	0,37	0,21	0,67	0,001
CRR	0,30	0,07	1,35	0,12
RR: relatives Risiko (Dabrafenib vs. Vemurafenib, RR <1: Vemurafenib besser als Dabrafenib)				

Quelle: (⁸⁴Heron Evidence Development Ltd. 2013), Kapitel 5.1.3.2, 5.1.4.2) (⁷²GlaxoSmithKline 2011), Tabelle 7.3008), (⁸⁹Roche Products Limited 2012), Table 1)

Bei der Gesamtansprechrates zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Vemurafenib im Vergleich zu Dabrafenib (p=0,001). Dieser Vorteil ist vor dem Hintergrund des oben beschriebenen hohen Verzerrungspotenziales zugunsten von Vemurafenib in der BRIM-3-Studie nur sehr eingeschränkt zu interpretieren.

Bei der vollständigen Ansprechrates zeigte sich im adjustierten indirekten Vergleich kein signifikanter Unterschied zwischen Vemurafenib und Dabrafenib (p=0,12).

4.3.2.3.1.3.1.4 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen – indirekter Vergleich

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-77: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen wurden: Endpunkt Unerwünschte Ereignisse

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Dabrafenib	Dacarbazin	Vemurafenib
1	BRIM-3		•	•
1	BRF113683 (BREAK-3)	•	•	

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Für den adjustierten indirekten zwischen Dabrafenib und Vemurafenib ergab sich für alle Endpunkte das gleiche Netzwerkdiagramm mit dem gemeinsamen Brückenkompator Dacarbazin (DTIC) (siehe Abbildung 4-15).

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

Tabelle 4-78: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“ für den adjustierten indirekten Vergleich

Studie	Operationalisierung Unerwünschte Ereignisse
BRIM-3	<p>Sekundärer Endpunkt, repräsentiert durch :</p> <ul style="list-style-type: none"> a) unerwünschte Ereignisse. b) schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. c) Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse. d) sonstige, weitere spezifizierte unerwünschte Ereignisse. <p>Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß dem Medical Dictionary für Regulatory Activities (MedDRA Version 13.1 (41)) kodiert. Die Daten zu den unerwünschten Ereignissen wurden nach Häufigkeit und nach NCI-CTCAE Grad, Version 4.0 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 Auswertung des Endpunktes erfolgte unter Berücksichtigung der Studienmedikation, die die Patienten tatsächlich erhalten hatten (as treated). Das Monitoring wurde bis zu 28 Tage nach Verabreichung der letzten Dosis Studienmedikation fortgesetzt. In der Analyse berücksichtigt wurden 336 Patienten im Vemurafenib-Behandlungsarm und 282 Patienten im Dacarbazin-Behandlungsarm.</p>
BRF113683 (BREAK-3)	<p>Sekundärer Endpunkt, repräsentiert durch :</p> <ul style="list-style-type: none"> a) unerwünschte Ereignisse. b) schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. c) Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse. d) sonstige, weitere spezifizierte unerwünschte Ereignisse. <p>Unerwünschte Ereignisse wurden für einen Zeitraum, beginnend mit der ersten Dosis Studienmedikation bis 28 Tage nach Verabreichung der letzten Dosis Studienmedikation erfasst. Die Erfassung nach Beendigung der letzten Studienmedikation war unabhängig davon, ob die Patienten eine weitere Krebstherapie erhielten oder in ein Krankenhaus eingewiesen wurden. Beginnend mit der Einwilligung zur Studienteilnahme wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unter Berücksichtigung eines möglichen Bezugs zur Studienteilnahme dokumentiert, weiterhin berücksichtigt wurden die verabreichte Studienmedikation und die GSK Begleitmedikation. Eine Krankheitsprogression oder Hospitalisierung wurde nicht als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis gewertet, außer eine kausale Beziehung mit der Studienbehandlung und Medikation wurde durch den Prüfarzt bestätigt.</p> <p>Die Daten zu den unerwünschten Ereignissen wurden nach Häufigkeit und nach NCI-CTCAE Grad, Version 4.0 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. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte für die randomisierte Behandlungsphase und die Crossover Behandlungsphase.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial 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.

Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ für den adjustierten indirekten Vergleich

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BRIM-3	niedrig	nein	nicht zutreffend ²	Nein	nein	niedrig
BRF113683 (BREAK-3)	niedrig	nein	nicht zutreffend ²	Nein	nein	niedrig
^{1 2} Auswertung erfolgte für die „as treated“ bzw. „Safety“ Population, daher ist das ITT-Prinzip nicht anwendbar.						

Auf die weitere Darstellung auf Endpunktebene wird verzichtet, da das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte identisch zu bewerten ist und in Anhang 4-G ausführlich dargelegt ist.

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.

Tabelle 4-80: Indirekter Vergleich von Dabrafenib vs. Vemurafenib: Ergebnisse für „unerwünschte Ereignisse“

Endpunkt	RR	95% KI, unterer Rand	95% KI, oberer Rand	ln (RR)	SE	p-Wert
Therapieabbruch	1,15	0,88	1,51	0,14	0,14	0,33
Therapieabbruch wg. Unerwünschter Ereignisse (UE)	0,75	0,12	4,57	-0,29	0,92	0,76
UE	0,98	0,90	1,07	-0,02	0,04	0,65
schwerwiegende UE	0,60	0,33	1,09	-0,51	0,30	0,10
Arzneimittelbedingte UE (nach Einschätzung des Prüfarztes)	0,88	0,73	1,05	-0,13	0,09	0,16
Schwerwiegende, arzneimittelbedingte UE (nach Einschätzung des Prüfarztes)	0,90	0,20	4,03	-0,11	0,77	0,89

Endpunkt	RR	95% KI, unterer Rand	95% KI, oberer Rand	ln (RR)	SE	p-Wert
UE, die zum Tod führten	2,65	0,11	61,66	0,97	1,60	0,54
Behandlungsunterbrechungen oder Dosisveränderungen	0,18	0,12	0,28	-1,71	0,22	<0,001
Anämie (jegliche Schwere)	0,41	0,13	1,26	-0,89	0,57	0,12
Arthralgie (jegliche Schwere)	1,33	0,17	10,44	0,29	1,05	0,79
Arthralgie (Grad 3/4)	0,48	0,02	13,05	-0,73	1,68	0,67
Obstipation (jegliche Schwere)	2,22	1,00	4,95	0,80	0,41	0,051
Kutanes Plattenepithelkarzinom (SCC) (jegliche Schwere)	0,26	0,01	7,97	-1,35	1,75	0,44
Kutanes Plattenepithelkarzinom (SCC) (Grad 3/4)	0,26	0,01	7,97	-1,35	1,75	0,44
Appetitlosigkeit (jegliche Schwere)	0,52	0,19	1,40	-0,65	0,50	0,20
Durchfall (jegliche Schwere)	0,59	0,25	1,39	-0,53	0,44	0,23
Durchfall (Grad 3/4)	0,57	0,01	30,83	-0,56	2,03	0,78
Fatigue (jegliche Schwere)	0,90	0,50	1,60	-0,11	0,29	0,72
Fatigue (Grad 3/4)	1,58	0,06	40,06	0,46	1,65	0,78
Kopfschmerzen (jegliche Schwere)	1,79	0,69	4,67	0,58	0,49	0,23
Hyperproliferative Hautläsion/ Hyperkeratose (jegliche Schwere)	0,20	0,01	6,06	-1,61	1,73	0,36
Hyperproliferative Hautläsion/ Hyperkeratose (Grad 3/4)	0,29	0,01	18,49	-1,24	2,11	0,56
Nausea (jegliche Schwere)	0,73	0,49	1,08	-0,31	0,20	0,12
Nausea (Grad 3/4)	1,43	0,05	44,73	0,36	1,76	0,84
Neutropenie (jegliche Schwere)	3,20	0,51	20,12	1,16	0,94	0,22
Neutropenie (Grad 3/4)	1,00	0,07	13,90	0,00	1,34	1,00

Endpunkt	RR	95% KI, unterer Rand	95% KI, oberer Rand	ln (RR)	SE	p-Wert
Palmar-plantares Erythrodyssästhesie-Syndrom (PPE) (jegliche Schwere)	0,65	0,04	10,71	-0,43	1,43	0,76
Photosensitivität / Phototoxizität (jegliche Schwere)	0,05	0,01	0,19	-3,00	0,73	<0,001
Pyrexie (jegliche Schwere)	1,18	0,52	2,64	0,17	0,41	0,69
Hautausschlag (jegliche Schwere)	0,67	0,03	13,44	-0,40	1,53	0,79
Thrombozytopenie (jegliche Schwere)	0,50	0,09	2,81	-0,69	0,88	0,43
Erbrechen (jegliche Schwere)	1,13	0,62	2,06	0,12	0,31	0,70
Erbrechen (Grad 3/4)	1,43	0,05	41,06	0,36	1,71	0,84
RR: relatives Risiko (Dabrafenib vs. Vemurafenib, RR <1: Dabrafenib besser als Vemurafenib), KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler, ln: natürlicher Logarithmus						

Quelle: (⁸⁴Heron Evidence Development Ltd. 2013), Table 24, 26, 28, 32)(⁹¹Heron Evidence Development Ltd. 2013)

Dabrafenib und Vemurafenib haben ein unterschiedliches Nebenwirkungsprofil. Im gesamten Nebenwirkungsprofil (gemessen in 33 Kategorien) gibt es für 31 Kategorien numerische, statistisch nicht signifikante Unterschiede. In den übrigen 2 Kategorien zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) zugunsten von Dabrafenib. Im Vergleich zu Vemurafenib sind das Risiko für Therapieunterbrechungen bzw. Dosisanpassungen unter der Therapie mit Dabrafenib statistisch signifikant ($p < 0,05$) seltener. Bei spezifischen unerwünschten Ereignissen tritt Photosensitivität unter der Therapie mit Dabrafenib statistisch signifikant ($p < 0,05$) seltener auf. Insgesamt sprechen die Daten für weniger unerwünschte Ereignisse unter einer Therapie mit Dabrafenib im Vergleich zu Vemurafenib, was auch in verschiedenen Publikationen konstatiert wird (⁹²Menzies et al. 2012).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen – indirekter Vergleich

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Die Ergebnisse zu Subgruppenanalysen in Abschnitt 4.3.1.3.2 zur BREAK-3-Studie und zu der BRIM-3-Studie (⁹⁰Gemeinsamer Bundesausschuß (G-BA) 2012) zeigen für die jeweiligen Vergleiche gegenüber Dacarbazin keine wesentlichen Effektmodifikation. Daher erscheint es unwahrscheinlich, dass im indirekten Vergleich Effektmodifikationen in Subgruppen vorliegen. Es wurden für den adjustierten indirekten Vergleich keine Subgruppenanalysen vorab geplant und durchgeführt.

4.3.2.3.2 Weitere Untersuchungen – BRF113929 (BREAK-MB)

Patienten mit Hirnmetastasen stellen innerhalb der Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet ein Kollektiv mit besonders hohem therapeutischen Bedarf dar. Trotz multimodaler Behandlungsansätze mittels Neurochirurgie, Radiochirurgie, Ganzhirnbestrahlung und systemischer Therapie sind Hirnmetastasen mit einer hohen Morbidität und schlechten Prognose assoziiert (³⁵Steinbach et al. 2013). Für systemische Therapien konnte bislang bei Patienten mit Hirnmetastasen eines Melanoms nur limitierte Aktivität gezeigt werden (²⁹Leitlinienprogramm Onkologie (Hrsg.) 2013).

Die Studie BRF113929 (BREAK-MB) ist die bislang größte Studie zur systemischen Therapie von Patienten mit Hirnmetastasen beim Melanom (⁹³Long et al. 2012). In dieser Phase II-Studie wurde das intrakranielle Ansprechen auf Dabrafenib bei Patienten mit Melanom mit BRAF-V600-Mutation und Hirnmetastasen untersucht. Es handelt sich um eine multizentrische, einarmige, offene Studie mit einer Kohorte für Patienten, die noch keine lokale Vortherapie erhalten haben, und einer Kohorte für Patienten nach lokaler Vortherapie für Hirnmetastasen (⁸⁸Fachinformation Tafinlar® (dabrafenib) EMA 2013; ⁹⁴Streit et al. 2012; ⁹³Long et al. 2012). Die entsprechenden Ergebnisse dieser Studie werden im Folgenden – auf Basis der o.g. Referenzen – zusammengefasst.

In der Studie wurde keine Randomisierung gegen eine systemische Vergleichstherapie vorgenommen, da für die Therapie von Hirnmetastasen keine standardisierte Therapie etabliert ist und als systemische Therapieoptionen verschiedene (nicht für die Therapie des metastasierten Melanoms zugelassene) Zytostatika wie Temozolomid oder Fotemustin erwogen werden können (²⁹Leitlinienprogramm Onkologie (Hrsg.) 2013; ³⁵Steinbach et al. 2013). Die Wirksamkeit der bisher verfügbaren systemischen Therapieoptionen ist unzureichend, und die Evidenzlage ist sehr limitiert. Dacarbazin, die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet „Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit BRAF-V600-Mutation“ ist in diesem speziellen Patientenkollektiv nicht als Standard zu betrachten; ein indirekter Vergleich ist daher nicht sinnvoll und aufgrund der unzureichenden Datenlage nicht durchführbar.

4.3.2.3.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen – BRF113929 (BREAK-MB)

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. Benennen Sie

Mit der Studie BRF113929 (BREAK-MB) steht zusätzliche Evidenz für Dabrafenib im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Verfügung, in dem Hirnmetastasen eine bedeutende Komplikation mit schlechter Prognose und entsprechend hohem therapeutischen Bedarf darstellen. Da es sich nicht um eine vergleichende Studie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin handelt und ein indirekter Vergleich zu Dacarbazin nicht angebracht und aufgrund der unzureichenden Datenlage auch nicht durchführbar ist, wird die Studie als weitere Untersuchung an dieser Stelle aufgeführt.

Bei der Darstellung dieser zusätzlichen Evidenz bei Patienten mit Hirnmetastasen, die in der klinischen Praxis äußerst relevant, für die selektive Betrachtung des Zusatznutzens von Dabrafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin jedoch nicht herangezogen werden kann, bleiben daher einzelne Angaben der Dossievorlage unberücksichtigt und eine gesonderte Literatur- und Studienregisterrecherche wurde in diesem Zusammenhang nicht durchgeführt.

4.3.2.3.2.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-81: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers bei Patienten mit Hirnmetastasen – weitere Untersuchung mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
BRF113929 (BREAK-MB)	nein	laufend	Beginn: 01 Februar 2011 Datenschnitt: 28 November 2011	Dabrafenib
Die Rekrutierung der Studie BRF113929 (BREAK-MB) ist abgeschlossen, und die Studie ist hinsichtlich des primären Endpunktes intrakranielle Ansprechrate (OIRR) ebenfalls abgeschlossen. Es erfolgt eine Nachbeobachtung der Patienten und eine abschließende Auswertung, sobald in beiden Kohorten 70% der Patienten verstorben, vorzeitig ausgeschieden oder lost-to follow-up sind				

4.3.2.3.2.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Nicht durchgeführt (siehe oben).

4.3.2.3.2.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Nicht durchgeführt (siehe oben).

4.3.2.3.2.1.4 Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Tabelle 4-82: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchung mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
BRF113929 (BREAK-MB)	nein	ja	nein	ja (⁹⁴ Streit et al. 2012)	Ja (⁹⁵ ClinicalTrials.gov 2010)	ja (⁹³ Long et al. 2012)

4.3.2.3.2.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen – BRF113929 (BREAK-MB)

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial.

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.

4.3.2.3.2.2.1 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-F zu hinterlegen.

Tabelle 4-83: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchung 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
BRF113929 (BREAK-MB)	Phase II, offene, einarmige, multi-zentrische, prospektive Studie mit zwei Patientenkohorten. Die Analyse des primären Endpunktes erfolgte verblindet. Kohorte A: Patienten ohne lokale Vortherapie zur Behandlung von Hirnmetastasen. Kohorte B: Patienten mit lokaler Vortherapie zur Behandlung von Hirnmetastasen, darunter chirurgische Verfahren, WBRT oder SRS.	Erwachsene (≥18 Jahre). Messbare Läsion (RECIST v1.1 Kriterien). Histologisch gesichertes, metastasiertes (Stadium IV) Melanom mit BRAF V600E/K Mutation. Mindestens zwei messbare intrakranielle Zielläsionen. ECOG Performance-Status 0-1. Bis zu max. zwei systemischen Vortherapien.	<u>Kohorte A</u> Dabrafenib (n = 89). <u>Kohorte B</u> Dabrafenib (n = 83).	Aktiv, keine Patientenrekrutierung. Keine zeitlich definierte primäre Studiendauer. Beendigung der Studie wenn 70% der Patienten in Kohorte A und 70% der Patienten in Kohorte B verstorben sind, ihre Einwilligung zurück-gezogen haben oder sich nicht mehr im follow-up befinden.	Multizentrische Studie. 24 Studienzentren in 6 Ländern: Australien (3), Kanada (3), Frankreich (4), Deutschland (3), Italien (1) und USA (9). Initiierung der Studie: 01. Februar 2011. Datum des klinischen Datenschnitts: 28. November 2011.	<u>Primärer Endpunkt</u> Intrakranielle Gesamtansprechrate. <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Progressionsfreies Überleben. Gesamtüberleben. <u>Weitere sekundäre Endpunkte:</u> Tumoransprechen. Unerwünschte Ereignisse.

Tabelle 4-84: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchung mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Kohorte A	Kohorte B	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
BRF113929 (BREAK-MB)	Dabrafenib (150mg BID, oral). Kontinuierliche, regelmäßige Verab- reichung alle 12 Stunden. Verabreichung bis zur Krankheitsprogression, Auftreten unakzeptabler Nebenwirkungen, Studienabbruch oder Tod.	Dabrafenib (150mg BID, oral). Kontinuierliche, regelmäßige Verab- reichung alle 12 Stunden. Verabreichung bis zur Krankheitsprogression, Auftreten unakzeptabler Nebenwirkungen, Studienabbruch oder Tod.	Dosisreduktion unter Berücksichtigung präspezifizierter Kriterien.

Tabelle 4-85: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchung mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter		Geschlecht		Frühere Therapien		Performance Status (ECOG)	
		(Jahre)		Männlich (%)	Weiblich (%)	Ja (%)	Nein (%)	0 (%)	≥1 (%)
BRF113929 (BREAK-MB)									
Dabrafenib Kohorte A	89	52,0 ¹ (19-76) ²	65 (73)	24 (27)	43 (48) ³	46 (52) ³	48 (54)	41 (46)	
Dabrafenib Kohorte B	83	53,0 ¹ (20-87) ²	55 (66)	28 (34)	52 (63) ³	31 (37) ³	51 (61)	32 (39)	
¹ = Median; ² = (Minimum-Maximum); ³ = systemische Therapie									
Studie Gruppe	N	Tumorstadium		Metastasierung				LDH	
		III	IV	IIIc/n.r. M0 (%)	M1a (%)	M1b (%)	M1c (%)	>ULN (%)	≤ULN (%)
BRF113929 (BREAK-MB)									
Dabrafenib Kohorte A	89	0	89 (100)	0 ¹	32 (36) ¹	1 (1) ¹	56 (63) ¹	49 (55)	40 (45)
Dabrafenib Kohorte B	83	0	83 (100)	0 ¹	34 (41) ¹	1 (1) ¹	48 (58) ¹	44 (53)	39 (47)
¹ zum Screening;									

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

Bei der Studie BRF113929 (BREAK-MB) handelt es sich um eine einarmige, offene, multi-zentrische, prospektive Phase II Studie. Die eingeschlossenen Patienten haben aufgrund ihrer Hirnmetastasen eine besonders schlechte Krankheitsprognose und werden daher von Studien zum metastasierten Melanom in der Regel ausgeschlossen. Die Patienten wurden zeitlich parallel in zwei Kohorten, Kohorte A mit lokaler Vorbehandlung der Hirnmetastasen und Kohorte B ohne lokale Vorbehandlung der Hirnmetastasen, eingeschlossen. Die

Vorbehandlung der Hirnmetastasen war das einzige Stratifizierungskriterium für den Einschluss der Patienten in die unterschiedlichen Kohorten. Wie in der Auswertung gezeigt werden konnte, sind die Patienten bezüglich Demographie, prognostischer Faktoren und Krankheitsstadium vergleichbar, eine Verzerrung ist nicht erkennbar.

Die Beurteilung der Wirksamkeitsendpunkte wurde gemäß RECIST 1.1 Kriterien vom Prüfarzt und zusätzlich retrospektiv durch zentrale unabhängige Radiologen vorgenommen. Die Ergebnisse beider Beurteilungen wurden mit denselben Methoden ausgewertet und nebeneinander präsentiert. Zusätzlich wurde für den primären Endpunkt „intrakranielle Gesamtansprechrates“ eine Entscheidung zwischen den Beurteilungen des Prüfarztes und des unabhängigen Gutachters von einer dritten unabhängigen Person durchgeführt. Die Ergebnisse der beiden Kohorten werden für die Subgruppen der Patienten mit BRAF-V600E-Mutation und der Patienten mit BRAF-V600K-Mutation getrennt dargestellt.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-86: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchung mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
BRF113929 (BREAK-MB)	ja	Ja	nein	nein	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie BRF113929 (BREAK-MB) handelt es sich um eine einarmige, offene, multi-zentrische, prospektive Phase II Studie. Die Patienten wurden zeitlich parallel in zwei Kohorten, Kohorte A mit lokaler Vorbehandlung der Hirnmetastasen und Kohorte B ohne lokale Vorbehandlung der Hirnmetastasen, eingeschlossen. Die Vorbehandlung der Hirnmetastasen war das einzige Stratifizierungskriterium für den Einschluss der Patienten in die unterschiedlichen Kohorten. Wie in der Auswertung gezeigt werden konnte, sind die

Patienten bezüglich Demographie, prognostischer Faktoren und Krankheitsstadium vergleichbar, eine Verzerrung ist nicht erkennbar.

Die Kohorten sind im Bericht vollständig charakterisiert, die wichtigsten Einflussgrößen sind dargestellt, und es sind keine weiteren Einflussgrößen erkennbar, die zu einer Verzerrung beitragen könnten.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde daher mit „niedrig“ bewertet.

4.3.2.3.2.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen – BRF113929 (BREAK-MB)

4.3.2.3.2.3.1 <Endpunkt xxx> - weitere Untersuchungen – BRF113929 (BREAK-MB)

4.3.2.3.2.3.1.1 Tumoransprechen intrakranielle Gesamtansprechrare – weitere Untersuchungen – BRF113929 (BREAK-MB)

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

Tabelle 4-87: Operationalisierung von „Tumoransprechen – bestätigte intrakranielle Gesamtansprechrare (OIRR)“

Studie	Operationalisierung Tumoransprechen
BRF113929 (BREAK-MB)	<p>Der primäre Endpunkt Tumoransprechen – intrakranielle Gesamtansprechrare - war definiert als der Anteil Patienten mit einem bestätigten, vollständigen intrakraniellen oder einem partiellen intrakraniellen Ansprechen. Die Bestimmung der Ansprechrare erfolgte mit kontrastverstärkter Magnet-Resonanz-Tomographie (MRI) und wurde unter Berücksichtigung der RECIST v1.1 Kriterien ausgewertet. Messbare Läsionen waren definiert als Läsionen, die in mindestens einer Dimension exakt bestimmt werden konnten mit einem Durchmesser ≥ 5 mm im MRI. Für die Auswertung von Läsionen ≥ 5 mm bis < 1 cm war eine Schichtdicke von 1 mm erforderlich. Für einzelne intrakranielle Läsionen ≥ 1 cm oder für multiple intrakranielle Läsionen mit mindestens einem Durchmesser ≥ 1 cm war eine Schichtdicke erforderlich, die der Hälfte der Läsion entsprach. Für die Auswertung wurden bis zu 5 Läsionen als Zielläsionen bestimmt, weitere mögliche Läsionen wurden von der Betrachtung ausgeschlossen.</p> <p>Intrakranielles Ansprechen war in Übereinstimmung mit den Kriterien in Sektion 6.2.2.1 des Studienprotokolls zu dokumentieren.</p> <p>Alle MRI und CT Scans für die Bestimmung der intrakraniellen Gesamtansprechrare wurden retrospektiv durch einen unabhängigen Neuroradiologen zentral begutachtet. Die Beurteilung der MRI und CT Scans durch den Prüfarzt und durch den unabhängigen zentralen Reviewer berücksichtigte die gleiche Methodik.</p> <p>In den Fällen bei denen der Prüfarzt und die unabhängigen zentralen Reviewer zu einer unterschiedlichen Beurteilung kamen, wurde post-hoc eine verblindete Entscheidung durch eine dritte Person durchgeführt. Diese wählte dabei verblindet die für ihn zutreffendere Beurteilung des Krankheitsstatus eines Patienten (von Prüfarzt oder unabhängigem Reviewer) aus und begründete seine Entscheidung für jeden beurteilten Patienten.</p> <p>Intrakranielles Ansprechen für Patienten mit messbarer Erkrankung zur Baseline wurde wie folgt bestimmt: Vollständiges Ansprechen (CR): Verschwinden aller Zielläsionen. Partielles Ansprechen: mindestens eine 30%ige Reduktion der Summe der Durchmesser der Zielläsionen im Vergleich zur Baseline. Stabile Erkrankung: Keine ausreichende Verkleinerung bzw. Vergrößerung, um als partielles Ansprechen oder Progression eingestuft</p>

Studie	Operationalisierung Tumoransprechen
	<p>zu werden. Krankheitsprogression war definiert als ein mindestens 20% Anstieg der Summe der Durchmesser der Zielläsionen unter Berücksichtigung des kleinsten gemessenen Durchmessers im Verlauf der Studie als Referenz. Alle sonstigen Ausprägungen des Ansprechens, die keiner der zuvor definierten Kategorien zugeordnet werden konnten, wurden als nicht auswertbar eingestuft.</p> <p>Die Ansprechraten wurden bestimmt und die Gesamtansprechraten mit dem exakten 95% Konfidenzintervall und dem p-Wert für beide Kohorten und getrennt nach BRAF-V600 Mutation dargestellt.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial 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.

Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Tumoransprechen – bestätigte intrakranielle Gesamtansprechraten (OIRR)“ in weiteren Untersuchungen – BRF113929 BREAK-MB

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BRF113929 (BREAK-MB)	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig

Die dem Endpunkt „bestätigte intrakranielle Gesamtansprechraten (OIRR)“ zugrunde liegenden Daten zur Krankheitsentwicklung wurden unter Berücksichtigung der RECIST v1.1 Kriterien mit geringfügigen, die intrakraniellen Läsionen betreffenden, im Studienprotokoll a priori festgelegten Änderungen bezüglich der Anzahl und Größe der Läsionen, ausgewertet. Die Beurteilung der Krankheitsentwicklung erfolgte somit basierend auf präspezifizierten, objektiven Kriterien unter Verwendung von MRI und CT Scans. Zusätzlich zur Beurteilung durch den Prüfarzt wurde eine zweite, zentrale Beurteilung retrospektiv durch einen unabhängigen Neuroradiologen durchgeführt. Beide Beurteilungen, für die die gleiche Methodik angewandt wurde, sowie ein Vergleich der beiden Beurteilungen werden berichtet. Weiter wurde die intrakranielle Gesamtansprechraten für die gesamte ITT Population, getrennt nach der Subgruppe der BRAF-V600 Mutation, analysiert, das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt „bestätigte intrakranielle Gesamtansprechraten“ wurde daher trotz des offenen, einarmigen Studiendesigns mit „niedrig“ bewertet.

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.

Tabelle 4-89: Ergebnisse für „Tumoransprechen - bestätigte intrakranielle Ansprechraten“ (vom Prüfarzt bestimmt) für Patienten mit BRAF-V600E Mutation in weiteren Untersuchungen – BRF113929 (BREAK-MB)

Studie	„Tumoransprechen - bestätigte intrakranielle Ansprechraten“ für Patienten mit BRAF-V600E Mutation - vom Prüfarzt bestimmt		
	Kohorte A	Kohorte B	
BRF113929 (BREAK-MB)	Anzahl der Patienten, n (%)		
	N	74	65
	Bestes Ansprechen, n (%)		
	CR	2 (3)	0
	PR	27 (36)	20 (31)
	SD	31 (42)	38 (58)
	PD	9 (12)	5 (8)
	NE ^a	5 (7)	2 (3)
	Gesamtansprechraten, n (%)		
	CR+PR	29 (39)	20 (31)
	95% CI ^b	(28,0; 51,2)	(19,9; 43,4)
	p-Wert ^c	<0,0001	<0,0001
	CR= komplette Remission, PR= partielle Remission, SD= stabile Erkrankung, PD= Progression, NE= nicht erreicht, KI=Konfidenzintervall		
	^a Zielläsionen waren bei Studienbeginn zu klein für die Bewertung im Verlauf der Studie; das Ansprechen war bei diesen Patienten daher nicht auswertbar.		
^b Exaktes 2-seitiges Konfidenzintervall			
^c Wahrscheinlichkeit unter der Nullhypothese (H ₀ : Gesamtansprechraten ≤10%). Ablehnung der Nullhypothese, falls der p-Wert ≤0,025 ist.			

Quelle: (⁹⁴Streit et al. 2012), Tabelle 7.0002)

Tabelle 4-90: Ergebnisse für „Tumoransprechen - bestätigte intrakranielle Ansprechraten“ (unabhängige Begutachtung) für Patienten mit BRAF-V600E Mutation in weiteren Untersuchungen – BRF113929 (BREAK-MB)

Studie	„Tumoransprechen - bestätigte intrakranielle Ansprechraten“ für Patienten mit BRAF-V600E Mutation - unabhängige Begutachtung		
	Kohorte A	Kohorte B	
BRF113929 (BREAK-MB)	Anzahl der Patienten, n (%)		
	N	74	65
	Best Response, n (%)		
	CR	1 (1)	0
	PR	14 (19)	12 (18)
	SD	25 (34)	25 (38)
	PD	3 (4)	7 (11)
	NE ^a	9 (12)	2 (3)
	NZ ^b	5(7)	4 (6)
	Response Rate, n (%)		
	CR+PR	15 (20)	12 (18)
	95% KI ^c	(11,8; 31,2)	(9,9; 30,0)
	CR= komplette Remission, PR= partielle Remission, SD= stabile Erkrankung, PD= Progression, NE= nicht erreicht, KI=Konfidenzintervall, NZ= nicht zutreffend a. Zielläsionen waren bei Studienbeginn zu klein für die Bewertung im Verlauf der Studie; das Ansprechen war bei diesen Patienten daher nicht auswertbar. b. Aufgrund fehlender Scans für das Ansprechen nicht zutreffend. c. Exaktes 2-seitiges Konfidenzintervall		

Quelle: (⁹⁴Streit et al. 2012), Tabelle 7.000)

Die vom Prüfarzt bestimmte bestätigte intrakranielle Gesamtansprechraten der Subgruppe mit BRAF-V600E Mutationen lag bei 39% (95% KI: 28,0; 51,2) für Kohorte A und 31% (95% KI: 19,9; 43,4) für Kohorte B; im Vergleich dazu waren die durch unabhängige Begutachtung bestimmten Raten 20% (95% KI: 11,8; 31,2) bzw. 18% (95% KI: 9,9; 30,0) für die Kohorten A und B. Die Beurteilung des Prüfarztes stimmte in 62% der Fälle mit der Beurteilung des unabhängigen Experten überein.

Für die Subgruppe mit BRAF-V600K Mutation zeigte sich mit vom Prüfarzt bestimmter intrakranieller Gesamtansprechraten von 7% (95% KI: 0,2; 31,9) für Kohorte A und 22% (95% KI: 6,4; 47,6) für Kohorte B und vom unabhängigen Gutachter bestimmten Raten von 0% (95% KI: 0,0; 21,8) und 11% (95% KI: 1,4; 34,7) für die Kohorten A und B insgesamt niedrigere intrakranielle Gesamtansprechraten (⁹⁴Streit et al. 2012), Tabelle 7.4002, 7.4003).

Durch die Entscheidung der dritten Person, die mehrheitlich (68%) die Beurteilung des Prüfarztes bestätigte, wurden intrakranielle Gesamtansprechraten von 34% (95% KI: 23,2;

45,7) für Kohorte A und 29% (95% KI: 18,6; 41,8) für Kohorte B in der Subgruppe mit BRAF-V600E Mutationen, sowie 7% (95% KI: 0,2; 31,9) für Kohorte A und 11% (95% KI: 1,4; 34,7) für Kohorte B in der Subgruppe mit BRAF-V600K Mutationen, bestimmt (⁹⁴Streit et al. 2012), Tabelle 7.0010, 7.4006).

4.3.2.3.2.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen – BRF113929 (BREAK-MB)

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

Tabelle 4-91: Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben“

Studie	Operationalisierung PFS
BRF113929 (BREAK-MB)	<p>Der sekundäre Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) war definiert als das Zeitintervall (Monaten) zwischen der ersten verabreichten Dosis der Studienmedikation und dem ersten Auftreten einer intrakraniellen oder extrakraniellen Krankheitsprogression oder Tod durch jegliche Ursache. Der Endpunkt wurde für beide Kohorten und getrennt nach den beiden Subgruppen mit BRAF-V600E und -V600K Mutation analysiert.</p> <p>Patienten, die vor Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod durch jegliche Ursache eine zusätzliche Krebstherapie erhielten, wurden zum Zeitpunkt des letzten adäquaten Studientermins vor Initiierung der neuen Medikation zensiert. Patienten ohne dokumentierte Progression oder Tod durch jegliche Ursache wurden zum Termin der letzten adäquaten Studienvsiste zensiert.</p> <p>Der Endpunkt progressionsfreies Überleben (intrakranielle oder extrakranielle Progression) wurde durch den Prüfarzt bestimmt und zusätzlich durch unabhängige Experten (Neuroradiologe, Radiologe, Onkologe) begutachtet.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial 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.

Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Progressionsfreies Überleben“ in weiteren Untersuchungen – BRF113929 (BREAK-MB)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BRF113929 (BREAK-MB)	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig

Die dem Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ zugrunde liegenden Daten zur Krankheitsentwicklung wurden unter Berücksichtigung der RECIST v1.1 Kriterien mit geringfügigen, die intrakraniellen Läsionen betreffenden, im Studienprotokoll a priori festgelegten Änderungen bezüglich der Anzahl und Größe der Läsionen, ausgewertet. Die Beurteilung der Krankheitsentwicklung erfolgte somit basierend auf präspezifizierten, objektiven Kriterien unter Verwendung von MRI und CT Scans. Zusätzlich zur Beurteilung durch den Prüfarzt wurde eine zweite, zentrale Beurteilung retrospektiv durch unabhängige Experten (Neuroradiologe, Radiologe, Onkologe) durchgeführt. Für beide Begutachtungen wurde die gleiche Methodik angewandt. Weiter wurde das progressionsfreie Überleben für die gesamte ITT Population, getrennt nach der Subgruppe der BRAF-V600 Mutation, analysiert, das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte, liegen nicht vor.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wurde daher trotz des offenen, einarmigen Studiendesigns mit „niedrig“ bewertet.

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.

Tabelle 4-93: Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben“ (vom Prüfarzt bestimmt) für Patienten mit BRAF-V600E Mutation in weiteren Untersuchungen – BRF113929 (BREAK-MB)

Studie	„Progressionsfreies Überleben“ für Patienten mit BRAF-V600E Mutation - vom Prüfarzt bestimmt		
	Kohorte A	Kohorte B	
BRF113929 (BREAK-MB)	Anzahl der Patienten, n (%)		
	N	74	65
	Progress oder Tod (Event)	52 (70)	46 (71)
	Zensierung, follow-up ended	3 (4)	1 (2)
	Zensierung, follow-up ongoing	19 (26)	18 (28)
	Schätzer für PFS (in Wochen)		
	Unteres Quartil	13,0	13,0
	95% KI	(9,1; 15,6)	(12,0; 15,7)
	Median	16,1	16,6
	95% KI	(15,7; 21,9)	(15,9; 23,7)
	Oberes Quartil	25,4	24,1
	95% KI	(23,4; 32,4)	(23,7; 31,9)
	NE= nicht erreicht, KI=Konfidenzintervall		

Quelle: (94) Streit et al. 2012), Tabelle 7.800)

Tabelle 4-94: Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben“ (unabhängige Begutachtung) für Patienten mit BRAF-V600E Mutation in weiteren Untersuchungen – BRF113929 (BREAK-MB),

Studie	„Progressionsfreies Überleben“ für Patienten mit BRAF-V600E Mutation – unabhängige Begutachtung		
	Kohorte A	Kohorte B	
BRF113929 (BREAK-MB)	Anzahl der Patienten, n (%)		
	N	74	65
	Progress oder Tod (Event)	49 (66)	45 (69)
	Zensierung, follow-up ended	8 (11)	7 (11)
	Zensierung, follow-up ongoing	17 (23)	13 (20)
	Schätzer für PFS (in Wochen) ^a		
	Unteres Quartil	7,9	10,0
	95% KI	(7,3; 11,3)	(7,6; 15,3)
	Median	15,7	16,0
	95% KI	(11,3; 22,6)	(15,4; 16,6)
	Oberes Quartil	24,0	23,9
	95% KI	(22,6; NE)	(16,6; NE)
	NE= nicht erreicht, KI=Konfidenzintervall		

Quelle: (⁹⁴Streit et al. 2012), Tabelle 7.8002)

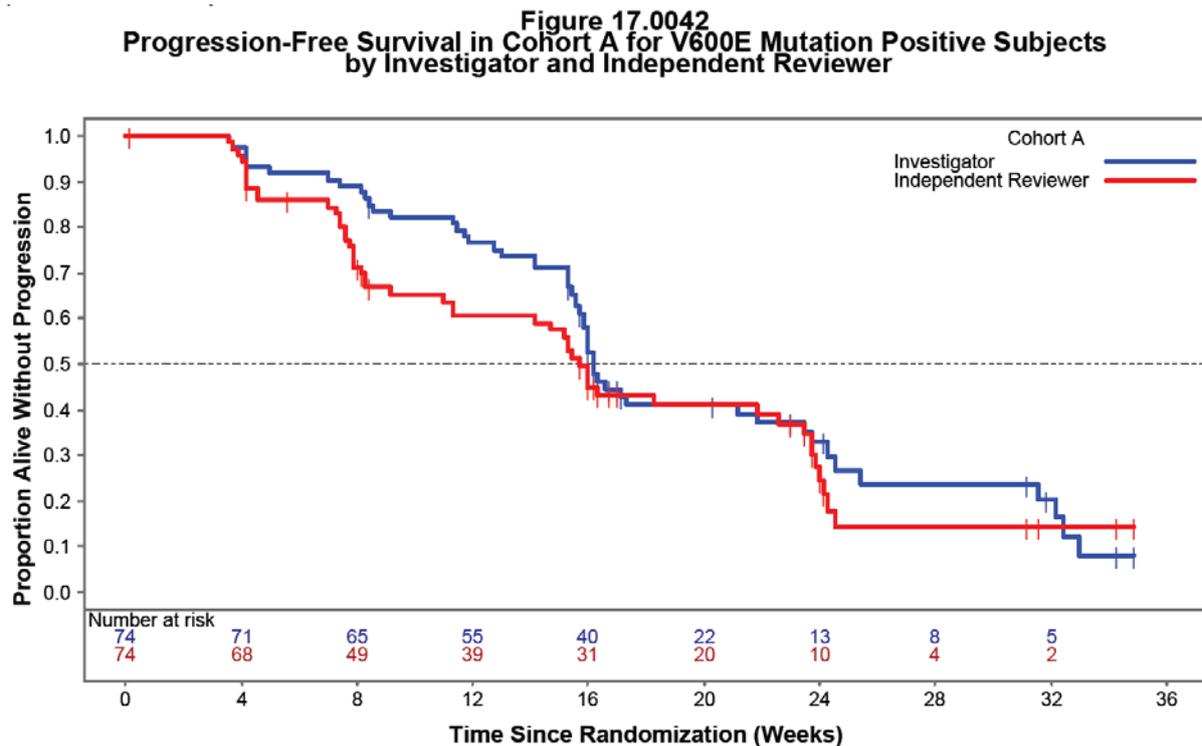


Abbildung 4-17: PFS Kaplan Meier-Kurven für Kohorte A, Einschätzung vom Prüfarzt und unabhängige Beurteilung der verblindeten Daten

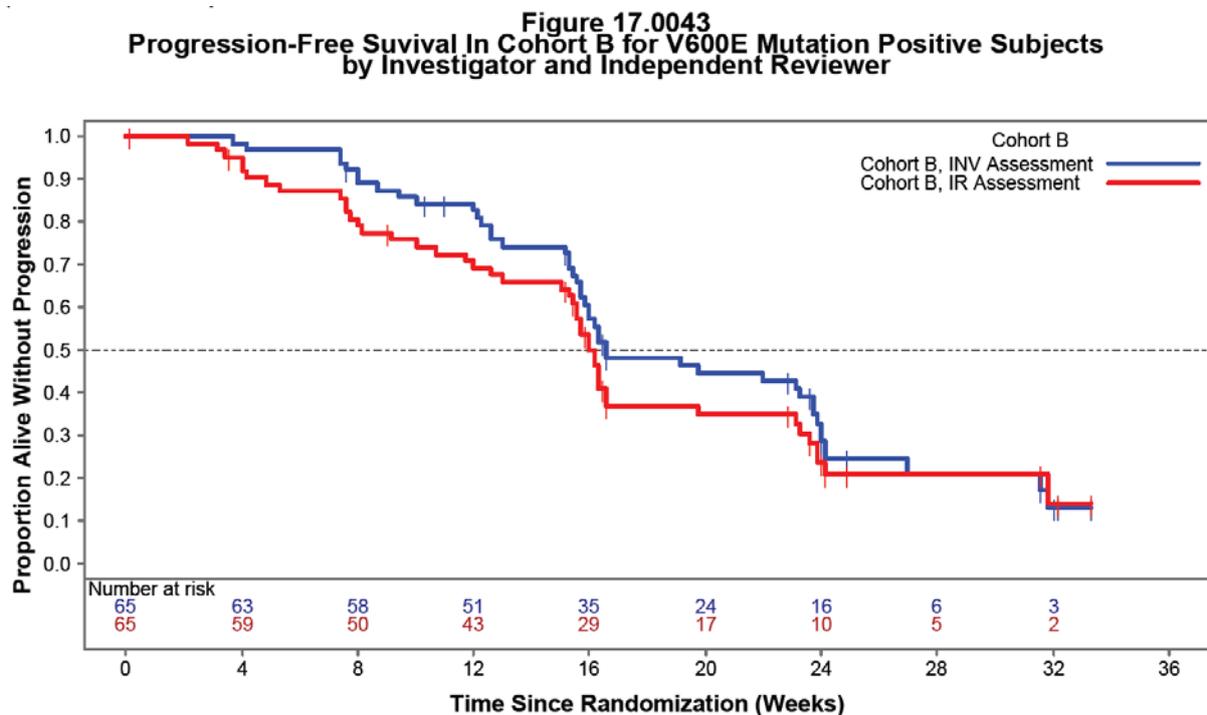


Abbildung 4-18: PFS Kaplan Meier-Kurven für Kohorte B, Einschätzung vom Prüfarzt und unabhängige Beurteilung der verblindeten Daten

Das vom Prüfarzt bestimmte progressionsfreie Überleben in der Subgruppe mit BRAF-V600E Mutationen beträgt, bei einem Anteil der Patienten mit Progress von 70% in Kohorte A und 71% in Kohorte B, im Median 16,1 Wochen (95% KI: 15,7; 21,9) für Kohorte A und 16,6 Wochen (95% KI: 15,9; 23,7) für Kohorte B. Vergleichbar dazu beträgt der Median des durch die unabhängige Begutachtung bestimmten progressionsfreien Überlebens 15,7 Wochen (95% KI: 11,3; 22,6) und 16,0 Wochen (95% KI: 15,4; 16,6) für die Kohorten A und B.

Für die Subgruppe mit BRAF-V600K Mutation zeigte sich mit vom Prüfarzt bestimmtem medianem progressionsfreiem Überleben von 8,1 Wochen (95% KI: 3,1; 16,1) für Kohorte A und 15,9 Wochen (95% KI: 7,9; 22,4) für Kohorte B und vom unabhängigen Gutachter bestimmten 7,9 Wochen (95% KI: 3,1; 8,4) und 15,3 Wochen (95% KI: 8,1; 24,4) insbesondere für Kohorte A ein kürzeres progressionsfreies Überleben (⁹⁴Streit et al. 2012), Tabelle 7.8003, 7.8004).

4.3.2.3.2.3.1.3 Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen – BRF113929 (BREAK-MB)

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

Tabelle 4-95: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“

Studie	Operationalisierung Gesamtüberleben
BRF113929 (BREAK-MB)	Der sekundäre Endpunkt Gesamtüberleben (OS) war definiert als das Zeitintervall (in Monaten) zwischen der ersten Verabreichung der Studienmedikation und Tod durch jegliche Ursache. Der Endpunkt wurde für beide Kohorten und getrennt nach den beiden Subgruppen mit BRAF-V600E und -V600K Mutation analysiert. Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht verstorben waren, wurden zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Studienvsiste zensiert.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial 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.

Tabelle 4-96: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtüberleben“ in weiteren Untersuchungen – BREAK-MB

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BRF113929 (BREAK-MB)	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig

Der patientenrelevante Endpunkt Gesamtüberleben wurde für die ITT Population, getrennt nach der Subgruppe der BRAF-V600 Mutation, analysiert, dabei wurde das ITT Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte waren für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ nicht vorhanden. Zudem hat das offene, einarmige Studiendesign keinen Einfluss auf diesen Endpunkt.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurde deshalb mit „niedrig“ beurteilt.

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.

Tabelle 4-97: Ergebnisse für „Gesamtüberleben“ für Patienten mit BRAF-V600E Mutation in weiteren Untersuchungen – BRF113929 (BREAK-MB)

Studie	„Gesamtüberleben“ für Patienten mit BRAF-V600E Mutation		
	Kohorte A	Kohorte B	
BRF113929 (BREAK-MB)	Anzahl der Patienten, n (%)		
	N	74	65
	Tod (Anteil)	27 (36)	26 (40)
	Zensierung, follow-up ended	7 (9)	4 (6)
	Zensierung, follow-up ongoing	40 (54)	35 (54)
	Schätzer für OS (in Wochen)		
	Unteres Quartil	21,1	19,1
	95% KI	(18,3; 25,6)	(15,3; 25,7)
	Median	33,1	31,4
	95% KI	(25,6; NE)	(25,7; NE)
	Oberes Quartil	NE	NE
	95% KI	(33,1; NE)	(31,9; NE)
	NE= nicht erreicht, KI=Konfidenzintervall		

Quelle: (⁹⁴Streit et al. 2012), Tabelle 7.9001)

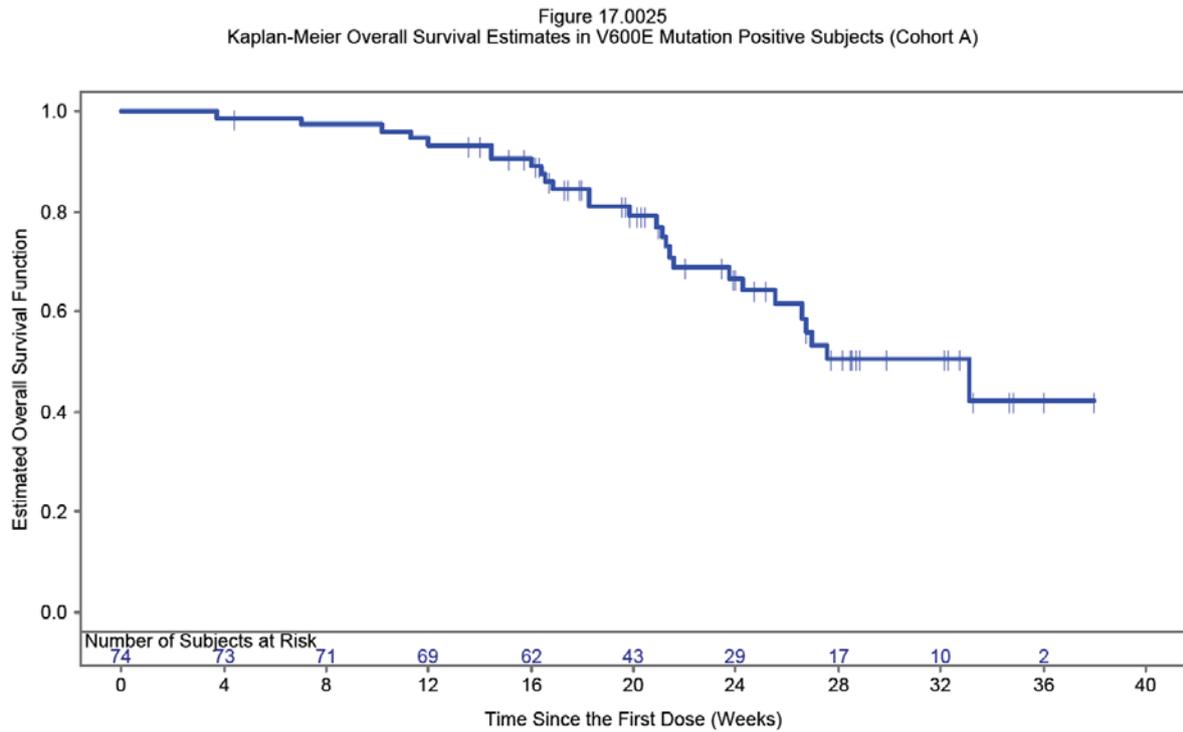


Abbildung 4-19: Gesamtüberleben - Kaplan Meier-Kurven für Kohorte A mit BRAF-V600E Mutationen

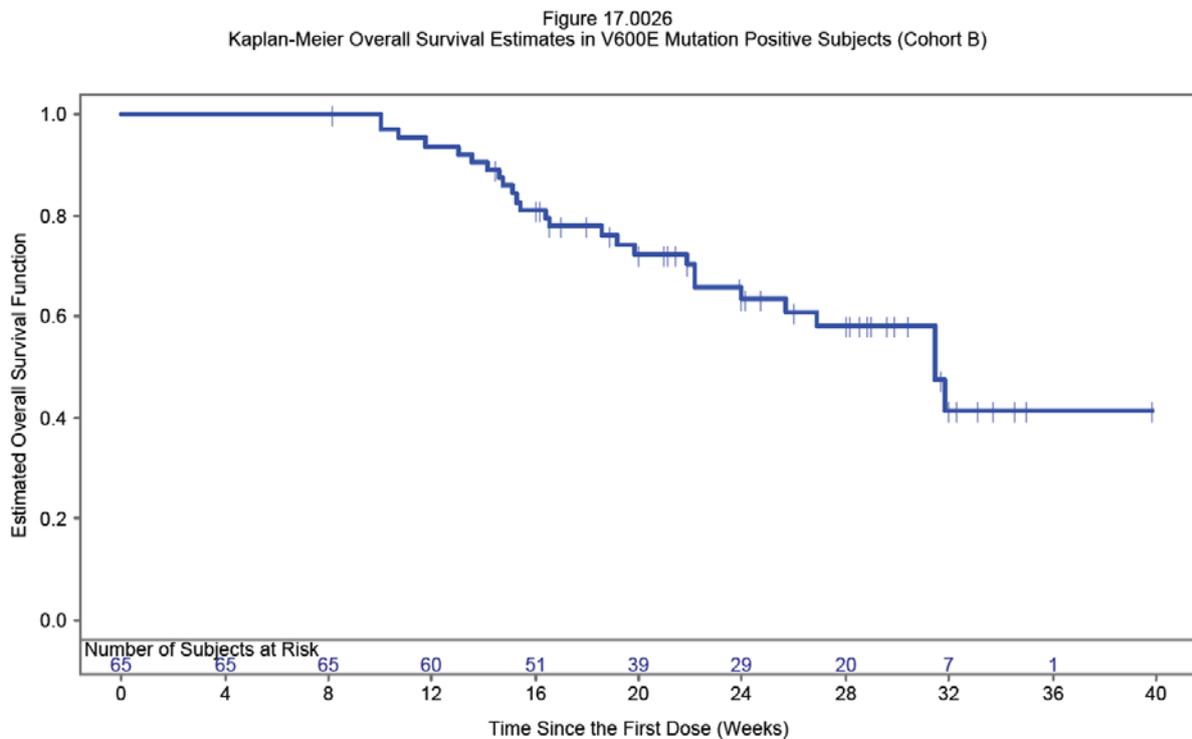


Abbildung 4-20: Gesamtüberleben - Kaplan Meier-Kurven für Kohorte B mit BRAF-V600E Mutationen

Das Gesamtüberleben in der Subgruppe mit BRAF-V600E Mutationen beträgt, bei einem Anteil der verstorbenen Patienten von 36% in Kohorte A und 40% in Kohorte B, im Median 33,1 Wochen (95% KI: 25,6; NE) für Kohorte A und 31,4 Wochen (95% KI: 25,7; NE) für Kohorte B.

Für die Subgruppe mit BRAF-V600K Mutation zeigte sich, bei einem deutlich höheren Anteil an verstorbenen Patienten mit 73% und 50% für die Kohorten A und B, ein kürzeres Gesamtüberleben von 16,3 Wochen (95% KI: (6,9; 22,4) für Kohorte A und 21,9 Wochen (95% KI: 15,3; NE) für Kohorte B (⁹⁴Streit et al. 2012), Tabelle 7.9002).

4.3.2.3.2.3.1.4 Tumoransprechen Gesamtansprechrates – weitere Untersuchungen – BRF113929 (BREAK-MB)

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

Tabelle 4-98: Operationalisierung von „Tumoransprechen - Gesamtansprechrates“

Studie	Operationalisierung Tumoransprechen - Gesamtansprechrates
BRF113929 (BREAK-MB)	<p>Der sekundäre Endpunkt Tumoransprechen – Gesamtansprechrates war definiert als der Anteil Patienten mit auswertbarer Erkrankung zur Baseline, für die entweder ein vollständiges Ansprechen (CR) oder ein partielles Ansprechen (PR) unter Berücksichtigung der RECIST v1.1 Kriterien ermittelt werden konnte. Für diesen Zweck wurde intrakranielles und extrakranielles Ansprechen miteinander kombiniert. Patienten, die nicht auswertbar waren, oder Patienten mit fehlenden Ergebnissen wurden als Therapieversager eingestuft. Die Gesamtansprechrates wurde sowohl durch den Prüfarzt als auch retrospektiv durch unabhängige Reviewer bestimmt.</p> <p>Die Bestimmung intrakranieller Ansprechrates erfolgte mit kontrastverstärktem Magnet-Resonanz-Tomographie (MRI), und wurde unter Berücksichtigung der RECIST v1.1 Kriterien ausgewertet. Messbare Läsionen waren definiert als Läsionen, die in mindestens einer Dimension exakt bestimmt werden konnten, mit einem Durchmesser ≥ 5 mm im MRI. Für die Auswertung von Läsionen ≥ 5 mm bis < 1 cm war eine Schichtdicke von 1 mm berücksichtigt. Für einzelne intrakranielle Läsionen ≥ 1 cm oder für multiple intrakranielle Läsionen mit mindestens einem Durchmesser ≥ 1 cm eine Schichtdicke erforderlich, die der Hälfte der Läsion entsprach. Für die Auswertung wurden bis zu 5 Läsionen als Zielläsionen bestimmt, weitere mögliche Läsionen wurden von der Betrachtung ausgeschlossen.</p> <p>Extrakranielle Ansprechrates wurden mit kontrastverstärkter Computertomographie (CT) als bevorzugtem Verfahren oder MRI bestimmt. Bei der Auswertung waren Schichtdicken von 5 mm erforderlich, als minimale Größe einer messbaren extrakraniellen Läsion wurde das Zweifache der Schichtdicke bestimmt. Bis zu 2 Läsionen je Organ, die als repräsentativ für die betroffenen Organe eingestuft wurden, wurden als Zielläsion ausgewählt. Die Gesamtzahl aller berücksichtigten Läsionen war auf ein Maximum von 5 begrenzt. Hautläsionen und tastbare Läsionen wurden nur dann als auswertbar eingestuft, wenn sie oberflächlich waren.</p> <p>Alle MRI und CT Scans für die Bestimmung der Ansprechrates und der Gesamtansprechrates wurden retrospektiv, durch unabhängige Experten (Neuroradiologe, Radiologe, Onkologe) zentral begutachtet. Sowohl der Review der MRI und CT Scans durch den Prüfarzt und durch die unabhängigen zentralen Reviewer berücksichtigte die gleiche Methodik.</p> <p>Intrakranielle Ansprechrates und Gesamtansprechrates für Patienten mit messbarer Erkrankung zur Baseline wurden wie folgt bestimmt: Vollständiges Ansprechen (CR): Verschwinden aller Zielläsionen. partielles Ansprechen: mindestens eine 30% Reduktion der Summe der Durchmesser der Zielläsionen im Vergleich zur Baseline. Stabile Erkrankung: Keine ausreichende Verkleinerung um als partielles Ansprechen oder Progression eingestuft zu werden. Krankheitsprogression war definiert als ein mindestens 20% Anstieg der Summe der Durchmesser der Zielläsionen unter Berücksichtigung des kleinsten gemessenen Durchmessers im Verlauf der Studie als Referenz. Alle sonstigen Ausprägungen des Ansprechens, die keiner der zuvor definierten Kategorien zugeordnet werden konnten, wurden als nicht auswertbar eingestuft.</p> <p>Der Endpunkt wurde für beide Kohorten und getrennt nach den beiden Subgruppen mit BRAF-V600E und -V600K Mutation analysiert.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial 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.

Tabelle 4-99: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Tumoransprechen - Gesamtansprechrates“ in weiteren Untersuchungen – BREAK-MB

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BRF113929 (BREAK-MB)	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig

Die dem Endpunkt „Gesamtansprechrates (ORR)“ zugrunde liegenden Daten zur Krankheitsentwicklung wurden unter Berücksichtigung der RECIST v1.1 Kriterien mit geringfügigen, nur die intrakraniellen Läsionen betreffenden, im Studienprotokoll a priori festgelegten Änderungen bezüglich der Anzahl und Größe der Läsionen, ausgewertet. Die Beurteilung der Krankheitsentwicklung erfolgte somit basierend auf präspezifizierten, objektiven Kriterien unter Verwendung von MRI und CT Scans. Zusätzlich zur Beurteilung durch den Prüfarzt wurde eine zweite, zentrale Beurteilung retrospektiv durch unabhängige Experten (Neuroradiologe, Radiologe, Onkologe), durchgeführt. Beide Beurteilungen, für die die gleiche Methodik angewandt wurde, werden berichtet. Weiter wurde die Gesamtansprechrates für die gesamte ITT Population, getrennt nach der Subgruppe der BRAF-V600 Mutation, analysiert, das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt „Gesamtansprechrates“ wurde daher trotz des offenen, einarmigen Studiendesign mit „niedrig“ bewertet.

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.

Die durch den Prüfarzt beurteilte Gesamtansprechrates betrug für die Subgruppe der Patienten mit BRAF-V600EMutation in Kohorte A 38% (95% KI 26,8; 49,9) und in Kohorte B 31% (95% KI 19,9; 43,4). Die durch unabhängige Experten bestimmte Gesamtansprechrates für diese Subgruppe betrug in Kohorte A 28% (95% KI: 18,5; 40,1) und 23% in Kohorte B (95% KI: 13,5; 35,2) (⁹⁴Streit et al. 2012), Tabelle 7.1002, 7.1003). Die Gesamtansprechrates und die intrakranielle Ansprechrates waren damit vergleichbar.

Für die Subgruppe der Patienten mit BRAF-V600K-Mutation zeigten sich, mit vom Prüfarzt bestimmter Gesamtansprechrates von 0% (95% KI: 0,0; 21,8) für Kohorte A und 28% (95% KI: 9,7; 53,5) für Kohorte B und vom unabhängigen Gutachter bestimmten Raten von 0% (95% KI: 0,0; 21,8) und 11% (95% CI: 1,4; 34,7) für die Kohorten A und B insgesamt

niedrigere Gesamtansprechraten als in der Subgruppe der Patienten mit BRAF-V600E-Mutationen (⁹⁴Streit et al. 2012), Tabelle 7.5002, 7.5003).

4.3.2.3.2.3.1.5 Tumoransprechen Dauer des Gesamtansprechens und Dauer des intrakraniellen Gesamtansprechens – weitere Untersuchungen – BRF113929 (BREAK-MB)

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

Tabelle 4-100: Operationalisierung von „Tumoransprechen - Dauer des Gesamtansprechens und Dauer des intrakraniellen Gesamtansprechens“

Studie	Operationalisierung Dauer des Tumoransprechens und des intrakraniellen Gesamtansprechens
BRF113929 (BREAK-MB)	<p>Der sekundäre Endpunkt Dauer des intrakraniellen Gesamtansprechens wurde für Patienten mit bestätigtem vollständigen oder partiellen intrakraniellen Tumoransprechen bestimmt. Der Endpunkt war definiert als das Zeitintervall (in Wochen) zwischen dem ersten dokumentierten teilweisen oder vollständigen intrakraniellen Tumoransprechen und der ersten dokumentierten intrakraniellen Krankheitsprogression oder Tod, unabhängig von der Ursache.</p> <p>Der sekundäre Endpunkt Dauer des Gesamtansprechens wurde für Patienten mit bestätigtem vollständigen oder partiellen Tumoransprechen bestimmt. Der Endpunkt war definiert als das Zeitintervall (in Wochen) zwischen dem ersten dokumentierten teilweisen oder vollständigen intra- oder extrakraniellen Tumoransprechen und der ersten dokumentierten intra- oder extrakraniellen Krankheitsprogression oder Tod, unabhängig von der Ursache.</p> <p>Die Endpunkte wurden für beide Kohorten und getrennt nach den beiden Subgruppen mit BRAF-V600E und -V600K Mutation analysiert.</p> <p>Patienten, die vor Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod durch jegliche Ursache eine zusätzliche Krebstherapie erhielten, wurden zum Zeitpunkt des letzten adäquaten Studientermins vor Initiierung der neuen Medikation zensiert. Patienten ohne dokumentierte Progression oder Tod durch jegliche Ursache wurden zum Termin der letzten adäquaten Studienvsiste zensiert.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial 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.

Tabelle 4-101: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Tumoransprechen - Dauer des Gesamtansprechens und Dauer des intrakraniellen Gesamtansprechens“ in weiteren Untersuchungen – BRF113929 (BREAK-MB)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BRF113929 (BREAK-MB)	niedrig	Nein	nein	nein	nein	hoch

Die den Endpunkten „Dauer des Gesamtansprechens und Dauer des intrakraniellen Gesamtansprechens“ zugrunde liegenden Daten zur Krankheitsentwicklung wurden unter Berücksichtigung der RECIST v1.1 Kriterien mit geringfügigen, die intrakraniellen Läsionen betreffenden, im Studienprotokoll a priori festgelegten Änderungen bezüglich der Anzahl und Größe der Läsionen, ausgewertet. Die Beurteilung der Krankheitsentwicklung erfolgte somit basierend auf präspezifizierten, objektiven Kriterien unter Verwendung von MRI und CT Scans. Zusätzlich zur Beurteilung durch den Prüfarzt wurde eine zweite, zentrale Beurteilung retrospektiv durch unabhängige Experten (Neuroradiologe, Radiologe, Onkologe), durchgeführt. Beide Beurteilungen, für die die gleiche Methodik angewandt wurde, werden berichtet. Die Dauer des Gesamtansprechens und die Dauer des intrakraniellen Gesamtansprechens wurden nur für Patienten mit BRAF-V600E Mutation, die ein Ansprechen zeigten, berichtet; das ITT Prinzip wurde nicht adäquat umgesetzt. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte, liegen nicht vor.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt „Dauer des Gesamtansprechens und Dauer des intrakraniellen Gesamtansprechens“ wurde auf Grund der Verletzung des ITT Prinzips mit „hoch“ bewertet.

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.

Tabelle 4-102: Ergebnisse für „Tumoransprechen - Dauer des intrakraniellen Gesamtansprechens“ (vom Prüfarzt bestimmt) für Patienten mit BRAF-V600E Mutation in weiteren Untersuchungen – BRF113929 (BREAK-MB)

Studie	„Dauer des intrakraniellen Gesamtansprechens“ für Patienten mit BRAF-V600E Mutation - vom Prüfarzt bestimmt		
BRF113929 (BREAK-MB)	Kohorte A	Kohorte B	
	N = 74	N = 65	
	Anzahl der Patienten, n (%)		
	n	29	20
	Progress oder Tod (Event)	12 (41)	5 (25)
	Zensierung, follow-up ended	2 (7)	1 (5)
	Zensierung, follow-up ongoing	15 (52)	14 (70)
	Schätzer für PFS (in Wochen)		
	Unteres Quartil	12,1	20,1
	95% KI	(12,0; 20,1)	(12,1; 28,1)
	Median	20,1	28,1
	95% KI	(12,1; NE)	(20,1; 28,1)
	Oberes Quartil	NE	28,1
	95% KI	(24,1; NE)	(NE; NE)
	NE= nicht erreicht, KI=Konfidenzintervall		

Quelle: (⁹⁴Streit et al. 2012), Tabelle 7.2001)

Tabelle 4-103: Ergebnisse für „Tumoransprechen - Dauer des Gesamtansprechens“ (vom Prüfarzt bestimmt) für Patienten mit BRAF-V600E Mutation in weiteren Untersuchungen – BRF113929 (BREAK-MB)

Studie	„Dauer des Gesamtansprechens“ für Patienten mit BRAF-V600E Mutation - vom Prüfarzt bestimmt	
BRF113929 (BREAK-MB)	Kohorte A N = 74	Kohorte B N = 65
Anzahl der Patienten, n (%)		
n	28	20
Progress oder Tod (Event)	12 (43)	10 (50)
Zensierung, follow-up ongoing	16 (57)	10 (50)
Schätzer für PFS (in Wochen)		
Unteres Quartil	16,1	12,3
95% KI	(12,0; 22,1)	(12,1; 20,1)
Median	22,1	20,1
95% KI	(16,1; NE)	(20,0; 28,1)
Oberes Quartil	28,3	28,1
95% KI	(22,1; NE)	(20,1; 28,1)
NE= nicht erreicht, KI=Konfidenzintervall		

Quelle: (⁹⁴Streit et al. 2012), Tabelle 7.3001)

Die vom Prüfarzt bestimmte Dauer des intrakraniellen Ansprechens in der Subgruppe mit BRAF-V600E-Mutation ist mit einem Median von 20,1 Wochen (95% KI: 12,1; NE) für Kohorte A und 28,1 Wochen (95% KI: 20,1; 28,1) für Kohorte B, mit der durch die unabhängige Begutachtung bestimmten Dauer von 20,3 Wochen (95% KI: 19,4; 28,1) und 20,1 (95% KI: 18,1; 20,1) für die Kohorten A und B vergleichbar (⁹⁴Streit et al. 2012), Tabellen 7.2001, 7.2002).

Für die Subgruppe mit BRAF-V600K-Mutation zeigte sich, mit vom Prüfarzt für einen Patienten in Kohorte A bestimmter medianer Dauer des Ansprechens von 12,4 Wochen und 16,6 Wochen (95% KI: NE; NE) für vier Patienten mit intrakraniellen Ansprechen in Kohorte B, für die Kohorten A und B insgesamt eine kürzere Dauer des Ansprechens (⁹⁴Streit et al. 2012), Tabelle 7.6001).

Die mediane Dauer des intrakraniellen Ansprechens nach Beurteilung durch den unabhängigen Gutachter konnte auf Grund der geringen Anzahl der Patienten mit intrakraniellem Ansprechen, zwei Patienten in Kohorte B und kein Patient in Kohorte A, nicht bestimmt werden (⁹⁴Streit et al. 2012), Tabelle 7.6002).

Die vom Prüfarzt bestimmte Dauer des Gesamtansprechens in der Subgruppe mit BRAF-V600E-Mutation ist mit einem Median von 22,1 Wochen (95% KI: 16,1; NE) für Kohorte A

und 20,1 Wochen (95% KI: 20,0; 28,1) für Kohorte B, mit der durch die unabhängige Begutachtung bestimmten Dauer von 20,1 Wochen (95% KI: 18,6; NE) und 20,1 (95% KI:12,3; NE) für die Kohorten A und B vergleichbar (⁹⁴Streit et al. 2012), Tabellen 7.3001, 7.3002).

Für die Subgruppe mit BRAF-V600K-Mutation zeigte sich mit vom Prüfarzt bestimmter medianer Dauer des Ansprechens von 13,6 Wochen (95% KI: 12,3; NE) für fünf Patienten mit Ansprechen in Kohorte B eine kürzere Dauer des Ansprechens. In Kohorte A konnte für keinen Patienten ein Ansprechen festgestellt werden (⁹⁴Streit et al. 2012), Tabelle 7.7001).

Die mediane Dauer des Ansprechens für die Subgruppe mit BRAF-V600K Mutation nach Beurteilung durch den unabhängigen Gutachter konnte auf Grund der geringen Anzahl der Patienten mit Ansprechen, zwei Patienten in Kohorte B und kein Patient in Kohorte A, nicht bestimmt werden (⁹⁴Streit et al. 2012), Tabelle 7.7002).

4.3.2.3.2.3.1.6 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen – BRF113929 (BREAK-MB)

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

Tabelle 4-104: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung Unerwünschte Ereignisse
BRF113929 (BREAK-MB)	<p>Die Endpunkte unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden für den Zeitraum beginnend mit der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis 30 Tage nach Beendigung der Studienmedikation untersucht. Die Dokumentation der Ereignisse erfolgte unabhängig davon, ob die Patienten nach Beendigung der Studienmedikation eine neue Krebstherapie erhielten oder in ein Krankenhaus eingewiesen wurden.</p> <p>Fehlende Wirksamkeit (lack of efficacy) wurde nicht als unerwünschtes Ereignis dokumentiert, allerdings sonstige Ereignisse, die als Ergebnis der fehlenden Wirksamkeit auftraten. Unerwünschte Ereignisse, die als Teil des natürlichen Krankheitsgeschehens eingestuft wurden, wurden nicht als unerwünschtes Ereignis betrachtet. Der Prüfarzt und das Studienpersonal waren verantwortlich für eine adäquate Dokumentation der unerwünschten Ereignisse.</p> <p>Alle schwerwiegenden, unerwünschten Ereignisse wurden GSK innerhalb von 24 Stunden zur Kenntnis gebracht, mit Ausnahme von SAE's, die als natürliches Ereignis in Zusammenhang mit der Krankheitsprogression bewertet wurden. Bei Krankheitsprogressionen, die den natürlichen Verlauf der Erkrankung überstiegen, wurde von einer kausalen Beziehung zwischen Progression und Studienmedikation ausgegangen und diese wurden als SAE berichtet.</p> <p>Alle unerwünschten Ereignisse wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert und mit ihren absoluten und relativen Häufigkeiten dargestellt. Patienten, bei denen dasselbe Ereignis mehr als einmal auftrat, wurden bei der Berechnung der Häufigkeiten nur einmal gezählt.</p> <p>Die folgenden Kategorien unerwünschter Ereignisse wurden zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschte Ereignisse - Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten - Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führten - Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Behandlungsunterbrechung oder Dosisveränderung führten - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, vordefiniert als: <ul style="list-style-type: none"> - Kutanes Plattenepithelkarzinom [cuSCC] - Aktinische Keratose - Keratoakanthom - Behandlungsbedingte Malignome - Fieber - Abnormale Auswurfraction - Herzklappenveränderungen - Uveitis - Neutropenie - Nierenversagen - Arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse (nach Einschätzung des Prüfarztes) - Schwerwiegende arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse (nach Einschätzung des Prüfarztes) <p>Die Dokumentation und Auswertung der Patienten erfolgte für die "All Treated Subjects" Population, in die nur Patienten, die tatsächlich Studienmedikation eingenommen haben, eingeschlossen sind, entsprechend der tatsächlich eingenommenen Studienmedikation. Die Kohorten und die Subgruppen der beiden BRAF-V600 Mutationen werden gemeinsam präsentiert.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial 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.

Tabelle 4-105: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in weiteren Untersuchungen – BREAK-MB

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BRF113929 (BREAK-MB)	niedrig	nein	nein	nein	nein	niedrig

Die Beurteilung des Verzerrungspotenzials wurde für alle Endpunkte, die unter „unerwünschte Ereignisse“ subsummiert wurden (siehe Tabelle 4-104 Operationalisierung), einheitlich durchgeführt.

Bei der Studie BRF113929 (BREAK-MB) handelt es sich um eine offene einarmige Studie, trotzdem sind die Endpunkte „unerwünschte Ereignisse“ auch bei einem offenen Studiendesign wenig verzerrungsanfällig.

Die Analyse der unerwünschten Ereignisse erfolgte für die „All Treated Subjects“ Population, in die nur Patienten, die tatsächlich Studienmedikation eingenommen haben, eingeschlossen sind. Die Frage nach der Umsetzung des ITT Prinzips ist für diese Endpunkte daher mit „Nein“ beantwortet. Die durchgeführte Analyse entspricht gängiger Praxis.

Es liegen keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die unter „unerwünschte Ereignisse“ subsummierten Endpunkte wurde mit „niedrig“ bewertet.

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.

Tabelle 4-106: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ in weiteren Untersuchungen – BRF113929 (BREAK-MB)

Studie	Unerwünschte Ereignisse			
	Endpunkt	Anzahl (%) der Patienten		
BRF113929 (BREAK-MB)		Kohorte A (N=89)	Kohorte B (N=83)	Gesamt (N=172)
		Gesamtrate UE	81 (91)	77 (93)
	UEs, CTCAE-Grad 3	27 (30)	31 (37)	58 (34)
	UEs, CTCAE-Grad 4	6 (7)	4 (5)	10 (6)
	SUEs	22 (25)	29 (35)	51 (30)
	SUEs, die zum Tod führten	2 (2)	1 (1)	3 (2)
	UEs, die zum Therapieabbruch führten	1 (1)	3 (4)	4 (2)
	UEs, die zur Behandlungsunterbrechung oder Behandlungsverzögerung führten	22 (25)	33 (40)	55 (32)
	UEs, die zur Dosisveränderung führten	11 (12)	13 (16)	24 (14)
	UEs von besonderem Interesse:			
	Kutanes Plattenepithelkarzinom	5 (6)	6 (7)	11 (6)
	Aktinische Keratose	3 (3)	6 (7)	9 (5)
	Keratoakanthom	1 (1)	0	1 (<1)
	Behandlungsbedingte Malignome	2 (2)	1 (1)	3 (2)
	Fieber	24 (27)	20 (24)	44 (26)
	Abnormale Auswurfraction	2 (2)	0	2 (1)
	Herzklappenveränderungen	0	0	0
	Uveitis	2 (2)	0	2 (1)
	Neutropenie (nur SUEs oder UEs mit Schweregrade 3 oder 4)	2 (2)	1 (1)	3 (2)
	Nierenversagen	0	2 (2)	2 (1)
	Arzneimittelbedingte UEs	73 (82)	68 (82)	141 (82)
	Arzneimittelbedingte SUEs	12 (13)	18 (22)	30 (17)
	Arzneimittelbedingte SUEs	12 (13)	18 (22)	30 (17)

Quelle: (⁹⁴Streit et al. 2012), Tabellen 8.1001, 8.1004, 8.1601, Kapitel 7.6)

Das in dieser Studie gezeigte Nebenwirkungsprofil von Dabrafenib deckt sich in Art und Häufigkeiten der unerwünschten Ereignisse mit dem bereits bekannten und in anderen Studien (u.a. BRF113683 BREAK-3) beobachteten Nebenwirkungsprofil von Dabrafenib, wobei sich die beiden Kohorten nur unwesentlich voneinander unterscheiden.

Patienten mit Hirnmetastasen haben ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Ereignisse im Bereich des Nervensystems, die in dieser Studie unter besonderer Beobachtung standen. Die Häufigkeiten für Erkrankungen des Nervensystems in beiden Kohorten (47% und 51%), die meist vom Schweregrad 1 oder 2 waren, sind mit anderen Studien (z.B.: BRF113683 BREAK-3: 50%) vergleichbar. Es wurden keine unerwarteten Neurotoxizitäten beobachtet, wobei das häufigste Unerwünschte Ereignis Kopfschmerzen waren, die für 28% der Patienten berichtet wurden.

Bei 10 Patienten, in beiden Kohorten bei jeweils 5 Patienten, trat eine intrakranielle Hämorrhagie (preferred terms „tumor hemorrhage“/“cerebral hemorrhage“/“hemorrhage intracranial“) auf, die alle als nicht arzneimittelbedingt eingestuft wurden (für einen Patienten (1001) wurde die Einstufung nachträglich noch auf nicht arzneimittelbedingt geändert). Zwei Patienten in Kohorte A und ein Patient in Kohorte 2 verstarben in Folge einer zerebralen Hämorrhagie, der primäre Grund für den Tod wurde als durch die Grunderkrankung bedingt angegeben.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen – BRF113929 (BREAK-MB)

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Die Ergebnisse der beiden Kohorten werden für die Subgruppen der Patienten mit BRAF-V600E-Mutation und der Patienten mit BRAF-V600K-Mutation getrennt dargestellt. Zur Verbesserung der Lesbarkeit wurden die Ergebnisse der entsprechenden Subgruppenanalysen in die obigen Kapitel zu den einzelnen Endpunkten eingepflegt.

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.

Der indirekte Vergleich ergibt keine Nutzenunterschiede zwischen Dabrafenib und Vemurafenib in Bezug auf die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und der vollständigen Ansprechrate. Bei der Gesamtansprechrate zeigte sich ein signifikanter Vorteil von Vemurafenib im Vergleich zu Dabrafenib, der vor dem Hintergrund des hohen Verzerrungspotenziales zugunsten von Vemurafenib in der BRIM-3-Studie nur sehr eingeschränkt zu interpretieren ist. In Bezug auf unerwünschte Ereignisse ist somit ein Vorteil für Dabrafenib gegenüber Vemurafenib zu sehen.

Die Ergebnisse der BREAK-MB-Studie belegen eine erhebliche und therapeutisch bedeutsame Aktivität einer systemischen Therapie mit Dabrafenib sowohl bei Patienten initial nach Progression im Gehirn als auch nach vorausgegangener lokaler Therapie der Hirnmetastasen. Das Nebenwirkungsprofil war vergleichbar mit dem in der BREAK-3 beobachteten Profil und es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Mit bisherigen systemischen Therapieoptionen wurden Ansprechraten von etwa 5% für Zytostatika bzw. bis zu 16% für Ipilimumab erzielt (²²Avril et al. 2004; ⁹⁶Schadendorf et al. 2006; ⁹⁷Margolin et al. 2012); das mediane Gesamtüberleben für Patienten mit Hirnmetastasen lag bisher bei 3-5 Monaten (⁹⁸Garbe et al. 2012; ⁹⁶Schadendorf et al. 2006). Die deutlich höheren Ansprechraten sowie das längere Gesamtüberleben bei der Behandlung mit Dabrafenib stellen für Patienten mit Hirnmetastasen eine deutliche Verbesserung dar und unterstreichen die Wirksamkeit von Dabrafenib beim metastasierten Melanom mit BRAF-V600-Mutation. Für Vemurafenib, den bereits zugelassenen BRAF-Inhibitor, ist keine vergleichbare Evidenz für Patienten mit Hirnmetastasen verfügbar. Somit zeigt sich für Dabrafenib auch für das Patientenkollektiv mit Hirnmetastasen, für das ein besonders hoher therapeutischer Bedarf besteht, ein erheblicher Zusatznutzen gegenüber bisherigen verfügbaren Therapieoptionen.

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.

Der Nutzenbewertung von Dabrafenib liegt eine prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie der Phase III zu Grunde. Diese eine pivotale Studie führte im Einklang mit der EMA-Guidance „Points to Consider for Application with 1. Metaanalyses 2. One pivotal study“ zur Zulassung im Anwendungsgebiet (⁹⁹European Medicines Agency (EMA) 2001). Die BREAK-3-Studie entspricht der Evidenzstufe Ib (Verfahrensordnung des G-BA, 2. Kapitel: Bewertung medizinischer Methoden, § 11 Abs. 3). Die Studie beinhaltet einen direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin und untersucht patientenrelevante Endpunkte.

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird als niedrig eingestuft. Der Endpunkt Gesamtüberleben ist durch den hohen Crossover-Anteil höhergradig verzerrt. Diese Verzerrung war unausweichlich, da ethische Notwendigkeiten dazu zwangen, die wirksame Substanz Dabrafenib betroffenen Patienten nach Tumorprogression unter Dacarbazin zugänglich zu machen. Die Vorgaben der europäischen Zulassungsbehörde spiegeln dies entsprechend wider. Der Verzerrung wurde durch eine statistische Adjustierung entgegengewirkt; die entsprechende Methodik ist im Kapitel 4.3.1.3.1.2 beschrieben. Darüber hinaus wurde PFS als Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben für das metastasierte Melanom validiert.

Die externe Validität der Studie ist aufgrund der gegenüber der in der Fachinformation angegebenen Zielpopulation wenig restriktiven Studienpopulation als hoch einzustufen, da die untersuchte Studienpopulation mit der Zielpopulation weitestgehend übereinstimmt.

Die Datenqualität der vorliegenden Studie ist hoch und die Ergebnisse der Studie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit zeigen sich robust auch in Subgruppen- und Sensitivitätsanalysen (interne Konsistenz).

Ergänzend zur Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib gegenüber Dacarbazin liegt ein indirekter Vergleich zwischen Dabrafenib und Vemurafenib mit Dacarbazin als Brückenkompator vor, d.h. innerhalb der Substanzklasse der BRAF-Inhibitoren. Grundlage des indirekten Vergleiches sind jeweils eine randomisierte, kontrollierte Studie der Evidenzstufe Ib zu Dabrafenib bzw. Vemurafenib. Die Einschlusskriterien für Patienten in den Zulassungsstudien zu Dabrafenib bzw. Vemurafenib sind weitestgehend vergleichbar und das Anwendungsgebiet ist für die beiden Arzneimittel entsprechend identisch. Die Datenlage erlaubt somit einen validen adjustierten indirekten Vergleich zur Einordnung von Dabrafenib im Anwendungsgebiet. Insgesamt liegen für die BRAF-Inhibitoren somit bereits zwei pivotale Studien im Anwendungsgebiet vor, die eine gleichgerichtete, deutliche Verbesserung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin belegen.

Neben den Ergebnissen der pivotalen Studie BREAK-3 unterstreichen die Daten aus der BREAK-MB-Studie - beim prognostisch besonders ungünstigen Kollektiv von Patienten mit Hirnmetastasen - die klinisch relevante Wirksamkeit von Dabrafenib bei Patienten mit metastasiertem BRAF-V600-positiven Melanom. Diese Daten stellen eine zusätzliche Evidenz für die Wirksamkeit und Sicherheit von Dabrafenib im vorliegenden Anwendungsgebiet dar, das auch vortherafierte Patienten mit Hirnmetastasen umfasst. Da Dacarbazin bei Hirnmetastasen faktisch nicht wirksam ist (²²Avril et al. 2004), ist bei diesem Patientenkollektiv eine vergleichende Studie zu Dacarbazin nicht angemessen. Ein Standard für die systemische Therapie von Hirnmetastasen ist aufgrund der limitierten Effektivität der zytotoxischen Therapien bislang nicht etabliert (²⁹Leitlinienprogramm Onkologie (Hrsg.) 2013).

Insgesamt ist die Aussagekraft der Nachweise für die Nutzenbewertung von Dabrafenib damit als hoch einzustufen.

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. 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.

Die folgende Tabelle 4-107 stellt die Ergebnisse des Zusatznutzens für Dabrafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin dar. Die Ergebnisse beruhen auf der klinischen Studie BREAK-3 mit geringem Verzerrungspotenzial. Auf Endpunktebene ist das Verzerrungspotenzial ebenfalls gering. Der Endpunkt Gesamtüberleben ist durch einen Crossover-Anteil von 44% (1. Datenschnitt) bis 59% (3. Datenschnitt) höhergradig verzerrt. Diese Verzerrung war unausweichlich, da ethische Notwendigkeiten dazu zwangen, die wirksame Substanz Dabrafenib betroffenen Patienten nach Tumorprogression unter Dacarbazin zugänglich zu machen. Die Vorgaben der europäischen Zulassungsbehörde spiegeln dies entsprechend wider. Der Verzerrung wurde durch eine statistische Adjustierung entgegengewirkt; die entsprechende Methodik ist im Kapitel 4.3.1.3.1.2 beschrieben. Desweiteren kann durch die Validierung des Surrogatendpunktes PFS ein Überlebensvorteil abgeleitet werden. Die Aussagekraft ist somit für alle berichteten Endpunkte mindestens als „Hinweis“ zu anzusehen.

Tabelle 4-107: Dabrafenib vs. Dacarbazin: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt	Effektschätzer	Zusatznutzen
Morbidity		
Progressionsfreies Überleben (PFS) – Einschätzung Prüfarzt	<p><i>Datenschnitt: 19.12.2011</i></p> <p>Adjustiertes HR (95%-KI): 0,30 (0,18; 0,51)</p> <p>Median (95%-KI) [Monate]: 5,1 (4,9; 6,9) vs. 2,7 (1,5; 3,2)</p> <p>p<0,0001</p>	Erheblicher Zusatznutzen
	<p><i>Datenschnitt: 25.06.2012</i></p> <p>Adjustiertes HR (95%-KI): 0,37 (0,23; 0,57)</p> <p>Median (95%-KI) [Monate]: 6,9 (5,2; 9,0) vs. 2,7 (1,5; 3,2)</p> <p>p<0,0001</p>	
Progressionsfreies Überleben (PFS) – unabhängige, verblindete Einschätzung	<p><i>Datenschnitt: 19.12.2011</i></p> <p>Adjustiertes HR (95%-KI): 0,35 (0,20; 0,51)</p> <p>Median (95%-KI) [Monate]: 6,7 (5,0; 6,9) vs. 2,9 (1,7; 4,9)</p> <p>p<0,0001</p>	
Mortality		
Gesamtüberleben (OS): ITT-Analysen	<p><i>Datenschnitt: 19.12.2011 (Crossover-Anteil: 44%)</i></p> <p>Adjustiertes HR (95%-KI): 0,61 (0,25; 1,48)</p> <p>Median (95%-KI) [Monate]: NE (NE; NE) vs. NE (NE; NE)</p> <p>OS-Rate nach 6 Monaten: 87% (79%; 92%) vs. 79% (60%; 90%)</p>	Erheblicher Zusatznutzen

Endpunkt	Effektschätzer	Zusatznutzen
	<p><i>Datenschnitt: 25.06.2012 (Crossover-Anteil: 56%)</i></p> <p>Adjustiertes HR (95%-KI): 0,75 (0,44; 1,29)</p> <p>Median (95%-KI) [Monate]: NE (NE; NE) vs. NE (11,3; NE)</p> <p>OS-Rate nach 6 Monaten: 86% (80%; 90%) vs. 85% (72%; 92%)</p> <p><i>Datenschnitt: 18.12.2012 (Crossover-Anteil: 59%)</i></p> <p>Adjustiertes HR (95%-KI): 0,76 (0,48; 1,21)</p> <p>Median (95%-KI) [Monate]: 18,2 (16,6; NE) vs. 15,6 (12,7; NE)</p> <p>OS-Rate nach 12 Monaten: 70% (62%; 76%) vs. 63% (49%; 74%)</p>	Erheblicher Zusatznutzen
Gesamtüberleben: Crossover-Adjustierung „RPSFTM on treatment observed“	<p><i>Datenschnitt: 25.06.2012 (Crossover-Anteil: 56%)</i></p> <p>Crossover-adjustiertes HR (95%-KI): 0,57 (0,22; 1,50)</p> <p><i>Datenschnitt: 18.12.2012 (Crossover-Anteil: 59%)</i></p> <p>Crossover-adjustiertes HR (95%-KI): 0,55 (0,21; 1,43)</p>	
Gesamtüberleben: Schätzung des Hazard Ratios für OS (Basis: Validierung von PFS als Surrogat für OS, lineare Regressionsgleichung, s. Abschnitt 4.5.4)	<p>HR (PFS) = 0,30</p> <p>→ HR (OS) = 0,4524</p> <p>Untere / Obere Grenze des 95% KI für HR (PFS) = 0,18 / 0,51</p> <p>→ Hochgerechnete Untere / Obere Grenze für HR (OS) = 0,3273 / 0,6330</p>	

Endpunkt	Effektschätzer	Zusatznutzen
Tumoransprechen (bestätigtes Ansprechen)		
Differenz der Gesamtansprechrates – Einschätzung Prüfarzt	<i>Datenschnitt 19.12.2011</i> %, (95% KI): 34 (19,8; 47,6)	Beträchtlicher Zusatznutzen
Ansprechdauer – Einschätzung Prüfarzt	<i>Datenschnitt 19.12.2011</i> Monate, (95% KI): 5,6 (4,8; NE) vs. NE (5,0; NE)	
Differenz der Gesamtansprechrates – unabhängige, verblindete Einschätzung	<i>Datenschnitt 19.12.2011</i> %, (95% KI): 43 (30,0; 56,7)	
Ansprechdauer – unabhängige, verblindete Einschätzung	<i>Datenschnitt 19.12.2011</i> Monate, (95% KI): 5,5 (5,0; 6,7) vs. NE (NE; NE)	
Lebensqualität: EORTC-QLQ-C30, EQ-5D (nur signifikante Unterschiede)		
EORTC-QLQ-C30, Emotionale Funktion (Woche 6 vs. Baseline)	Gruppenunterschied [95%-KI]: 7,546 (1,021; 14,072), p=0,024	Geringer Zusatznutzen
EORTC-QLQ-C30, Emotionale Funktion (Woche 12 vs. Baseline)	Gruppenunterschied [95%-KI]: 8,649 (0,579; 16,719), p=0,036	
Unerwünschte Ereignisse (nur signifikante Unterschiede)		
Gesamtrate UE	RR (95% KI): 1,08 (1,00; 1,17), p=0,0097	Zusatznutzen/Schaden nicht belegt
Fieber	RR (95% KI): 2,79 (1,26; 6,15), p=0,0047	Geringer Schaden
Neutropenie (nur SUEs oder UEs mit Schweregrade 3 oder 4)	RR (95% KI): 0,04 (0,00; 0,27), p<0,0001	Erheblicher Zusatznutzen
Arzneimittelbedingte UEs	RR (95% KI): 1,20 (1,02; 1,42), p=0,0128	Zusatznutzen/Schaden nicht belegt
Arzneimittelbedingte SUEs	RR (95% KI): 4,42 (1,08; 17,99), p=0,0205	Geringer Schaden

NE: nicht erreicht

In der Gesamtschau ergibt sich ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Dabrafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin. Die klinisch

relevante und statistisch hochsignifikante Risikoreduktion um 63% ($p < 0.0001$) für das progressionsfreie Überleben im Vergleich zu Dacarbazin und eine progressionsfreie Überlebenszeit von im Median 6,9 vs. 2,7 Monaten stellen eine erhebliche Verbesserung in der Behandlung von Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Wie oben beschrieben stellt in der spezifischen Situation des metastasierten Melanoms der hohe Zugewinn an progressionsfreiem Überleben einen bedeutsamen Nutzen für den Patienten dar. Dies wird auch durch das CHMP bestätigt: “The pivotal study has shown a clinically relevant effect of dabrafenib for PFS and thus, a clinical benefit has been convincingly demonstrated. The CHMP considers that the clinical benefit is relevant to the proposed indication.” (aus ¹⁴European Medicines Agency (EMA) 2013).

Die progressionsfreie Zeit muss zudem im Zusammenhang mit dem Tumoransprechen gesehen werden. Die folgende Abbildung verdeutlicht exemplarisch das schnelle Tumoransprechen auf Dabrafenib. Solch ausgeprägte und rasche Veränderungen in der Ausbreitung des Tumors, beispielsweise auch von Hautläsionen, sind für den Patienten unmittelbar relevant. Der Zusatznutzen von Dabrafenib in Bezug auf das Tumoransprechen ist als beträchtlich anzusehen.

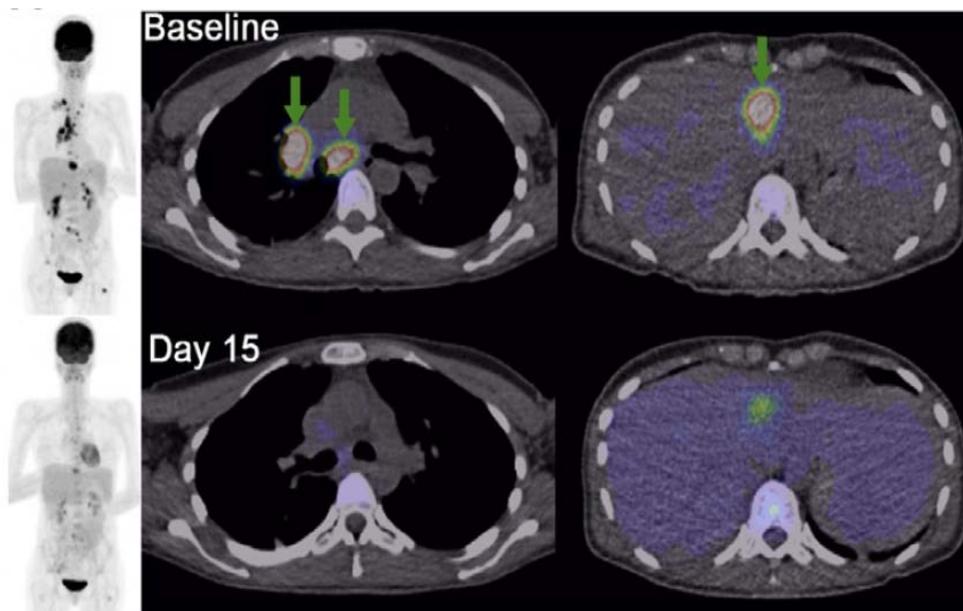


Abbildung 4-21: Exemplarische FDG-PET-Aufnahmen (Studienbeginn und Tag 15) eines mit Dabrafenib behandelten Studienpatienten: zwei Läsionen zeigen ein vollständiges metabolisches Ansprechen, eine dritte Läsion ein partielles metabolisches Ansprechen (aus ¹⁰⁰Carlino et al. 2012)

In Bezug auf das Gesamtüberleben zeichnet sich die Studie dadurch aus, dass in beiden Studienarmen eine Überlebenszeit erreicht wurde, die weit über der bisher erzielten Überlebenszeit mit Dacarbazin liegt. Insofern war die Maßnahme des frühen Crossover

erfolgreich, auch wenn sie nicht zu einer vollständigen Angleichung der Überlebenszeit in beiden Studienarmen geführt hat. Das mit Dabrafenib allein erzielte mediane Gesamtüberleben betrug 18,2 Monate; durch das Crossover zu Dabrafenib wurde im Dacarbazin-Arm ein medianes Überleben von 15,6 Monaten erzielt. Beides ist im Kontext der bisherigen Daten zur Therapie des metastasierten Melanoms als herausragend zu betrachten. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Dacarbazin wurde in Studien ohne Crossover ein medianes Gesamtüberleben von 9-11 Monaten berichtet (¹⁰Robert et al. 2011; ⁶Hersh et al. 2012; ⁹Patel et al. 2011). Mit bisherigen Therapien, einschließlich der kürzlich zugelassenen Arzneimittel Vemurafenib und Ipilimumab, wurden in Phase III-Studien bisher stets Überlebenszeiten von im Median weniger als 14 Monaten beobachtet (¹⁵Chapman et al. 2012; ¹⁶Hodi et al. 2010; ¹⁰Robert et al. 2011).

Die Phase III-Studie allein betrachtet, ist aufgrund des Crossovers der Effekt auf das Gesamtüberleben stark verzerrt und ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht nachweisbar. Das im Studiendesign implementierte Crossover hatte neben der 3:1-Randomisierung schließlich zum Ziel die Benachteiligung von Patienten im Vergleichsarm auf ein Minimum zu begrenzen. Insgesamt weisen die Gesamtüberlebensdaten auf einen klinisch relevanten Zusatznutzen hin. Die statistische Adjustierung des Crossover-Effektes untermauert diese Einschätzung. Es wurde zudem nachgewiesen, dass PFS ein valides Surrogat für Gesamtüberleben beim fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierten Melanom ist. Auf dieser Basis ist für das Gesamtüberleben mit einer von einem Hazard Ratio von 0,45 auszugehen. In der Gesamtschau der vorliegenden Analysen zum Gesamtüberleben lässt sich ein erheblicher Zusatznutzen für Dabrafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin ableiten.

In Bezug auf die Lebensqualität ergeben sich geringe Vorteile für Dabrafenib in der Kategorie „Emotionale Funktion“ gegenüber der Behandlung mit Dacarbazin. Die Therapie mit Dabrafenib erfolgt somit unter Erhalt bzw. in einzelnen Kategorien tendenziell verbesserter Lebensqualität.

Die Nebenwirkungen werden insgesamt als für die Patienten zum Teil bedeutend, aber als gut behandelbar eingestuft; im vorläufigen EPAR kommt das CHMP entsprechend zu dem Schluss „The adverse event profile of dabrafenib seems acceptable and generally manageable.“ (aus ¹⁴European Medicines Agency (EMA) 2013). Bei der Beurteilung der Häufigkeiten der aufgetretenen Nebenwirkungen muss insbesondere der unterschiedliche lange Beobachtungszeitraum für die beiden Behandlungsarme berücksichtigt werden. Aufgrund des unter Dabrafenib wesentlich längeren Zeitraums bis zur Krankheitsprogression ergibt sich für die beiden Behandlungsarme ein deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeitraum. Patienten im Dabrafenib-Arm wurden im Schnitt 1,75-mal so lange beobachtet wie Patienten im Dacarbazin-Arm, so dass die dargestellten, unadjustierten Ergebnisse zu Ungunsten von Dabrafenib verzerrt sind. Bei Betrachtung einzelner Nebenwirkungen zeigen sich dennoch nur für 2 Nebenwirkungen signifikante Unterschiede, die zudem im Fall der Neutropenie schwereren Grades zum Vorteil von Dabrafenib ausfallen. Für die Behandlung von Fieber, das mit Dabrafenib signifikant häufiger beobachtet wurde,

wie auch für die Haut betreffende unerwünschte Ereignisse existieren einfache und effektive Maßnahmen für Monitoring und Management. Empfehlungen zum Monitoring und Management unerwünschter Ereignisse sind Bestandteil der Fachinformation. Es wurden in der Studie keine arzneimittelbedingten unerwünschten Ereignisse beobachtet, die zum Tode führten. Zudem wurde keine erhöhte Photosensitivität im Vergleich zu Dacarbazin beobachtet. Insbesondere unter Berücksichtigung der Schwere der hier vorliegenden Erkrankung des nicht resezierbaren oder metastasierten Melanoms und der Ergebnisse für die Endpunkte Tumoransprechen, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben führen die Nebenwirkungen von Dabrafenib nicht zu einer Änderung in der Gesamteinschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

Nach Einschätzung des G-BA vom November 2012 stellt Vemurafenib „noch nicht den alleinigen Therapiestandard nach allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse dar“ (¹⁷Gemeinsamer Bundesausschuß (G-BA) 2012). Wie in Modul 3 dargelegt, ergibt sich aus Sicht von GSK aus den Leitlinien und der vorliegenden Evidenz, dass nach den Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellen sollte. BRAF-Inhibitoren haben sich entsprechend der Leitlinien und Versorgungsdaten zum Standard in der Therapie des fortgeschrittenen bzw. metastasierten Melanoms bei Patienten mit BRAF-Mutation entwickelt. Zudem gehören Dabrafenib und Vemurafenib der gleichen Wirkstoffklasse an. Aus diesen Gründen erscheint es angebracht, für eine umfassende Einschätzung des Nutzens von Dabrafenib auch den Stellenwert im Vergleich zu Vemurafenib darzulegen. Die folgende Tabelle 4-108 stellt die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleiches dar.

Tabelle 4-108: Dabrafenib vs. Vemurafenib (indirekter Vergleich): Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt	Effektschätzer	Zusatznutzen von Dabrafenib vs. Vemurafenib
Morbidität		
HR: Hazard Ratio (Dabrafenib vs. Vemurafenib, HR <1: Dabrafenib besser als Vemurafenib)		
Progressionsfreies Überleben (PFS)	HR (95%-KI): 0,97 (0,60; 1,57), p=0,91	Kein Zusatznutzen
Mortalität: Gesamtüberleben (OS)		
HR: Hazard Ratio (Dabrafenib vs. Vemurafenib, HR <1: Dabrafenib besser als Vemurafenib)		
BREAK-3 25.06.2012 vs. BRIM-3 01.02.2012		
Crossover-Adjustierung: RPSFTM 'treatment group'	HR (95%-KI): 0,81 (0,26; 2,54), p=0,72	Kein Zusatznutzen
Crossover-Adjustierung: RPSFTM 'on treatment'	HR (95%-KI): 0,53 (0,08; 3,55), p=0,51	Kein Zusatznutzen
Crossover-Adjustierung: RPSFTM 'on treatment - observed'	HR (95%-KI): 0,89 (0,33; 2,37), p=0,82	Kein Zusatznutzen
ITT-Analyse ohne Adjustierung	HR (95%-KI): 0,99 (0,57; 1,70), p=0,96	Kein Zusatznutzen
BREAK-3 18.12.2012 vs. BRIM-3 01.02.2012		
Crossover-Adjustierung: RPSFTM 'treatment group'	HR (95%-KI): 0,86 (0,32; 2,29), p=0,76	Kein Zusatznutzen
Crossover-Adjustierung: RPSFTM 'on treatment'	HR (95%-KI): 0,42 (0,05; 3,64), p=0,43	Kein Zusatznutzen
Crossover-Adjustierung: RPSFTM 'on treatment - observed'	HR (95%-KI): 0,86 (0,32; 2,29), p=0,76	Kein Zusatznutzen
ITT-Analyse ohne Adjustierung	HR (95%-KI): 1,00 (0,62; 1,62), p=1,00	Kein Zusatznutzen
Tumoransprechen (bestätigtes Ansprechen)		
RR: relatives Risiko (Dabrafenib vs. Vemurafenib, RR <1: Vemurafenib besser als Dabrafenib)		
ORR (Gesamtansprechrage)	RR (95%-KI): 0,37 (0,21; 0,67), p=0,001	Nicht quantifizierbar, da Verzerrungspotenzial in der Vemurafenib-Studie hoch war
CRR (vollständige Ansprechrage)	RR (95%-KI): 0,30 (0,07; 1,35), p=0,12	Kein Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse (nur signifikante Unterschiede)		
RR: relatives Risiko (Dabrafenib vs. Vemurafenib, RR <1: Dabrafenib besser als Vemurafenib)		
Behandlungsunterbrechungen oder Dosisveränderungen	RR (95% KI): 0,18 (0,12; 0,28), p<0,001	Beträchtlicher Zusatznutzen
Photosensitivität / Phototoxizität (jegliche Schwere)	RR (95% KI): 0,05 (0,01; 0,19), p<0,001	Beträchtlicher Zusatznutzen

In Bezug auf die Wirksamkeit ergeben sich keine relevanten Unterschiede zwischen Dabrafenib und Vemurafenib. Dabrafenib zeigte bei den Nebenwirkungen statistisch signifikante Vorteile, insbesondere hinsichtlich der Lichtempfindlichkeit (Photosensitivität / Phototoxizität). Die bei der Therapie mit Vemurafenib sehr häufig auftretende Lichtempfindlichkeit kann extrem belastend für den Patienten sein und zu Einschränkungen im Alltagsleben führen. Es ist zudem zu berücksichtigen, dass für Dabrafenib (im Gegensatz zu Vemurafenib) auch bei Patienten mit Hirnmetastasen die Wirksamkeit belegt ist. Somit ist ein Zusatznutzen von Dabrafenib gegenüber Vemurafenib zu konstatieren.

In der Gesamtbewertung der Ergebnisse der BREAK-3-Studie zum direkten Vergleich von Dabrafenib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin ergibt sich ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Diese Gesamtbewertung wird durch den indirekten Vergleich von Dabrafenib mit Vemurafenib unterstützt.

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 4-109: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen

4.4.4 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt.

Für diese Arzneimittel sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, im vorliegenden Abschnitt einzureichen. Dabei soll zunächst das Ausmaß des Zusatznutzens (in der Definition gemäß AM-NutzenV) begründet beschrieben werden. Unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Zusatznutzens sollen Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, benannt werden. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

Beschreiben Sie begründet das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung der Kategorisierung gemäß AM-NutzenV. Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. Verweisen Sie, wo notwendig, auf weitere Abschnitte von Modul 4.

Nicht zutreffend

Geben Sie auf Basis des Ausmaßes des Zusatznutzens 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 4-110: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens

Nicht zutreffend

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.

Es wurde kein indirekter Vergleich zwischen Dabrafenib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin vorgelegt, da es direkte Vergleichsstudien gibt. Unter den weiteren Untersuchungen in Abschnitt 4.3.2.3.1 wurde als ergänzende Information ein indirekter Vergleich zwischen den beiden BRAF-Inhibitoren Dabrafenib und Vemurafenib dargestellt, da es keine direkte Vergleichsstudie dieser beiden Substanzen gibt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte 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.

In Abschnitt 4.3.2.3 wurden die Ergebnisse von weiteren Untersuchungen (indirekter Vergleich von Dabrafenib zu Vemurafenib, BREAK-MB-Studie) berichtet.

Der in Abschnitt 4.3.2.3.1 vorgestellte indirekte Vergleich von Dabrafenib mit Vemurafenib wird als supportive Evidenz zur Einschätzung des Nutzens aufgeführt. Wie in Modul 3 dargestellt wurde, ergibt sich aus Sicht von GSK aus den Leitlinien und der vorliegenden Evidenz, dass Vemurafenib nach den Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßige Vergleichstherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie sein sollte. Nach Einschätzung des G-BA vom November 2012 stellt Vemurafenib „noch nicht den alleinigen Therapiestandard nach allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse dar“ (¹⁷Gemeinsamer Bundesausschuß (G-BA) 2012). Der G-BA begründet dies mit der Unsicherheit der Datenlage zu Vemurafenib, die zur Einstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als „Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen“ und zur Befristung des Beschlusses geführt hat. Des Weiteren ist, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten, nach 5. Kapitel §6 Abs. 4 Satz 1 VerfO für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen. In der Zukunft werden sich aller Voraussicht nach BRAF-Inhibitoren entsprechend der Leitlinien zum Therapiestandard in der Therapie des fortgeschrittenen bzw. metastasierten Melanoms bei Patienten mit BRAF-Mutation entwickeln. Zudem gehören Dabrafenib und Vemurafenib der gleichen Wirkstoffklasse an. Aus diesem Grund erscheint es angebracht, für eine umfassende Einschätzung des Nutzens von Dabrafenib auch den Stellenwert im Vergleich zu Vemurafenib darzulegen. Da es keine direkte Vergleichsstudie zwischen diesen beiden Arzneimitteln gibt, wurde ein indirekter Vergleich mit folgender Methodik durchgeführt:

Die in Abschnitt 4.3.2.3.2 vorgestellte Studie BRF113929 (BREAK-MB) wird als supportive Evidenz für den Nutzen von Dabrafenib aufgeführt.

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 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). 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 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der 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 2006¹⁶) 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

¹³ Burzykowski T (Ed.: *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ 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.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- 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.

Der in der BREAK-3-Studie verwendete primäre Endpunkt PFS wird im Folgenden mittels der geforderten Methodik hinsichtlich seiner Eignung als Surrogatendpunkt für den Endpunkt Gesamtüberleben untersucht.

Rationale für die Verwendung des primären Endpunkts PFS

Das Studiendesign der BREAK-3-Studie inklusive der Wahl des primären Endpunkts PFS basiert auf der klinischen Aktivität der BRAF-Inhibitoren Dabrafenib und Vemurafenib, die in Phase I/II-Studien beobachtet wurde.

Für den BRAF-Inhibitor Vemurafenib (damals als PLX4032 bezeichnet) wurde in der Phase I-Studie eine Ansprechrate von 81% und ein medianes PFS von mehr als 7 Monaten (¹⁸Flaherty et al. 2010) beobachtet. In der zum Zeitpunkt der Planung der BREAK-3-Studie laufenden Phase I-Studie mit Dabrafenib lag die Ansprechrate bei etwa 70% (¹⁹Kefford et al. 2010; ²⁰Falchook et al. 2012). Die klinischen Daten deuteten zum Zeitpunkt der Konzeption der BREAK-3-Studie somit auf eine deutliche Überlegenheit von BRAF-Inhibitoren gegenüber der bisherigen Standardtherapie Dacarbazin hin, für die in verschiedenen randomisierten Studien Ansprechraten von 6-12% und ein medianes PFS von 1,5-2,8 Monaten berichtet wurden (²¹Middleton et al. 2000; ¹³Bedikian et al. 2006; ¹²McDermott et al. 2008; ²²Avril et al. 2004; ²³Schadendorf et al. 2006).

Das Design der randomisierten Phase III-Studie zum Vergleich von Dabrafenib versus Dacarbazin musste deshalb berücksichtigen, dass von den neuen BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib eine erheblich höhere Wirksamkeit zu erwarten war als von der aus den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts stammenden Standardtherapie Dacarbazin.

Am 19. Januar 2011 veröffentlichte die Firma Hoffmann La-Roche AG eine Presserklärung über die laufende Studie BRIM-3, die Vemurafenib mit Dacarbazin verglich, mit der Überschrift „Roche personalized investigational medicine shows survival benefit in advanced skin cancer. Phase III study shows promising results for RG7204 in BRAF V600 mutation-positive metastatic melanoma“ (¹⁰¹Roche Products Limited 2011). In dieser Pressemitteilung

wurde erklärt, dass Patienten, die das Prüfpräparat Vemurafenib (PLX4032) erhalten hatten, länger überlebten (OS) und länger ohne eine Fortschreiten der Erkrankung (PFS) lebten, als Patienten, die mit der Standardtherapie DTIC behandelt wurden. Basierend auf diesen Ergebnissen erhielten die Patienten die Möglichkeit, vom Standardarm DTIC auf den Studienarm mit Vemurafenib zu wechseln (⁷Chapman et al. 2011).

Nach dem Nachweis, dass die Behandlung mit dem BRAF-Hemmer Vemurafenib zu einem verlängerten Überleben führte, verbot sich aus ethischen Gründen eine Wiederholung einer gleich gearteten Studie mit dem BRAF-Hemmer Dabrafenib für die BREAK-3-Studie – siehe hierzu die Stellungnahme des globalen Studienleiters und Leiters der klinischen Prüfung in Deutschland sowie der federführenden Ethikkommission (⁴⁰Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (Campus Kiel) 2013; ⁴¹Medizinische Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel - Ethik-Kommission 2013). Das Design der BREAK-3-Studie wurde aufgrund der zu erwartenden starken Überlegenheit von Dabrafenib entsprechend adaptiert und mit der EMA abgestimmt. Gegenstand des Scientific Advice durch die EMA waren insbesondere die Wahl des primären Endpunkts, die Möglichkeit des Crossover bei Progression nach RECIST, die 3:1-Randomisierung und die Fallzahl der Studie (²⁴GlaxoSmithKline 2010).

Durch die Implementierung des Crossover in der BREAK-3-Studie wurde den Patienten im Dacarbazin-Arm ermöglicht, bei Auftreten einer Tumorprogression im Rahmen der Studie Dabrafenib zu erhalten. Dies entspricht dem nachträglich definierten Vorgehen bei der erwähnten BRIM-3-Studie mit Vemurafenib: aufgrund der deutlichen Überlegenheit von Vemurafenib gegenüber Dacarbazin zum Zeitpunkt der Interimsanalyse sprach das unabhängige Data and Safety Monitoring Board der Studie die Empfehlung für Crossover von Dacarbazin zu Vemurafenib aus, das per Amendment ermöglicht wurde (⁷Chapman et al. 2011). Die BREAK-3-Studie, mit der von Beginn an implementierten Option des Crossover, bot damit allen Patienten, die an der Studie teilnahmen, die Möglichkeit das mutmaßlich wirksamere Studienmedikament Dabrafenib zu erhalten. Ohne ein solches Crossover wäre die Studie aus ethischen Gründen nicht durchführbar gewesen. Das Ziel des Crossovers ist es, eine erwartete Benachteiligung der Studienteilnehmer, die die Standardtherapie erhalten, auszugleichen. In anderen Worten, es soll möglichst verhindert werden, dass es zu Unterschieden in der Überlebenszeit kommt. Nachdem beide Studien, BRIM-3 und BREAK-3 ausgewertet worden sind, kann man feststellen, dass dieses Ziel offenbar nicht ganz erreicht worden ist, durch das frühere Crossover in der BREAK-3-Studie immerhin in höherem Maß als in der BRIM-3-Studie. Die verschiedenen Datenschnitte der BRIM-3-Studie illustrieren den Effekt des Crossovers auf das Gesamtüberleben mit einem Anstieg der Hazard Ratio von 0,37 (95% KI 0,26-0,55) auf zuletzt 0,76 (0,63-0,93) (⁷Chapman et al. 2011; ¹⁵Chapman et al. 2012). Es kommt somit zu einer Angleichung der beiden Studienarme, jedoch verbleibt ein signifikant kürzeres medianes Überleben von 10,3 Monaten im Vergleichsarm gegenüber 13,6 Monaten im Vemurafenib-Arm. In der BREAK-3-Studie, in der das Crossover von Studienbeginn an möglich war, liegt die Hazard Ratio bei initial 0,61 (0,25 -1,48) und bei 0,76 (0,48-1,21) in der späteren Auswertung. Das erzielte mediane Gesamtüberleben liegt in beiden Studienarmen (15,6 Monate im Vergleichsarm und 18,2 Monate im Dabrafenib-Arm) deutlich über der in bisherigen Phase III-Studien erzielten Überlebenszeit in dieser

Patientenpopulation ; ⁹²GlaxoSmithKline 2013; ⁵²Hauschild et al. 2012). Wie der indirekte Studienvergleich zeigt (siehe Abschnitt 4.3.2.3, Crossover-Adjustierung), waren die durch Vemurafenib und die durch Dabrafenib erreichten Überlebensvorteile vergleichbar.

Die „Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man“ der EMA führt unter dem Punkt III.1.3 “Studienendpunkte” dazu Folgendes aus: “Obwohl es generell anerkannt wird, dass es das Ziel der Behandlung ist, die Lebensqualität und das Überleben zu verbessern, könne es Beschränkungen bei der Studiendurchführung unmöglich machen, diese Ziele zu erreichen. Es wird demnach anerkannt, dass Prüfer, Patienten und Ethikkommissionen z.B. die Möglichkeit eines Cross-over verlangen können. Ebenfalls muss der Einsatz von Folgetherapien akzeptiert werden. Die kann die Möglichkeit einschränken, Unterschiede in der Überlebenszeit sowie in den Symptomen zu erfassen, die durch den Krankheitsprogress verursacht werden“ (²⁵European Medicines Agency (EMA) 2013).

Statistisch-methodisch betrachtet kommt es durch das Crossover zum Confounding des Effekts auf das Gesamtüberleben, da Crossover-Patienten nicht eindeutig einer Therapie zuzuordnen sind. Der beobachtete Gesamtüberlebenseffekt bei Crossover-Patienten setzt sich aus den beiden Therapien (Dacarbazin – vor Progression, Dabrafenib – nach Progression) zusammen. Das Ausmaß des Confounding-Effekts ist abhängig vom Anteil der Patienten im Vergleichsarm, die das Crossover in Anspruch nehmen, d.h. nach Progression ebenfalls die überlegene Therapie erhalten, und dem Ausmaß des klinischen Benefits der Patienten nach Crossover. Daneben können auch Folgetherapien außerhalb der Studie (z.B. in Bezug auf die BREAK-3-Studie eine Therapie mit Vemurafenib oder Ipilimumab im Rahmen einer klinischen Studie oder eines Early Access Programms) den statistischen Vergleich hinsichtlich des Gesamtüberlebens beeinträchtigen.

Aus den beschriebenen Gründen wurde das progressionsfreie Überleben als primärer Endpunkt für die BREAK-3-Studie gewählt, da es im Gegensatz zum Gesamtüberleben nicht durch Crossover und Folgetherapien beeinflusst wird. PFS stellt damit den geeigneten primären Endpunkt für die vorliegende Studie hinsichtlich der Effektivität von Dabrafenib dar.

Neben der Möglichkeit des Crossover wurde in der BREAK-3-Studie eine 3:1-Randomisierung gewählt, um die Zahl der Patienten, die das mutmaßlich unterlegene Dacarbazin erhalten, weiter zu reduzieren. Durch die Wahl des Endpunktes PFS, bei dem definitionsgemäß die beiden Ereignisse Progression und Tod berücksichtigt werden, verringert sich – im Vergleich zu einer Studie mit OS als primären Endpunkt - zudem die Anzahl der zu randomisierenden Patienten und somit die Zeit bis zum Erreichen des Analysezeitpunkts. Allerdings verringert sich mit der Fallzahl auch die statistische Power für die Auswertung der Überlebenszeit als sekundärem Endpunkt.

Von den Zulassungsbehörden wird das progressionsfreie Überleben bei Einhaltung entsprechender Vorgaben als primärer Endpunkt für pivotale Studien in der Onkologie anerkannt (²⁶Food and Drug Administration (FDA) 2007; ²⁵European Medicines Agency (EMA) 2013). Diese regulatorischen Vorgaben zur Erhebung und Analyse der PFS-Daten,

wie Definition der Intervalle der bildgebenden Untersuchungen, Auswertung nach RECIST (²⁷Eisenhauer et al. 2009) und ein unabhängiger Review wurden in der BREAK-3-Studie implementiert (zur Operationalisierung von PFS s. Tabelle 4-12: Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben“). Das Studiendesign und die Wahl von PFS als primären Endpunkt wurden vor Beginn der BREAK-3-Studie mit der EMA ausführlich diskutiert und abgestimmt (²⁴GlaxoSmithKline 2010). Darüber hinaus wurde in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden das Gesamtüberleben als sekundärer Endpunkt berücksichtigt.

Unter diesen Gegebenheiten wird von Seiten der Zulassungsbehörde eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens per se als patientenrelevanter Nutzen anerkannt (Zitat aus (²⁵European Medicines Agency (EMA) 2013): *Acceptable primary endpoints include cure rate, OS and PFS/DFS. Convincingly demonstrated favourable effects on survival are, from both a clinical and methodological perspective, the most persuasive outcome of a clinical trial. Prolonged PFS/DFS as such, however, is considered to be of benefit to the patient.*; (²⁸Chakravarty, Sridhara 2008).

Klinische Bedeutung von PFS beim fortgeschrittenen/metastasierten Melanom:

Ein vorrangiges Ziel der Therapie des Melanoms im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium besteht in der Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung; von einer Heilung ist in diesem Erkrankungsstadium primär nicht auszugehen. Das progressionsfreie Überleben stellt eine Messgröße für dieses Behandlungsziel - das Verhindern der Krankheitsprogression über einen bestimmten Zeitraum - dar.

Bei Melanom-Patienten kann es durch das Fortschreiten der Metastasierung zur Zunahme von krankheitsbedingten Symptomen, wie Schmerzen, Bewegungseinschränkungen, Übelkeit, Fatigue und Einschränkungen des Sozial- und Berufslebens kommen; damit assoziiert ist im Allgemeinen ein Verlust an Lebensqualität (²⁹Leitlinienprogramm Onkologie (Hrsg.) 2013). Daneben können im Zusammenhang mit der Diagnose des Melanoms, Therapie und Progression der Erkrankung psychische Belastungen wie Ängste und Depressionen auftreten (³⁰Kasparian et al. 2009; ³¹Sigurdardottir et al. 1993; ³²Brandberg et al. 1992). Bei Patienten mit Hirnmetastasen, welche bei mehr als 30% der Patienten im Verlauf eines metastasierten Melanoms auftreten (³³Davies et al. 2011; ³⁴Sloan et al. 2009), wird die Relevanz des Fortschreitens der Metastasierung besonders deutlich. Durch eine Krankheitsstabilisierung oder Tumorregression kann das Auftreten von für den Patienten besonders belastenden Symptomen, wie neurologische oder kognitive Ausfälle oder starke Kopfschmerzen bzw. Nebenwirkungen einer Ganzhirnbestrahlung, hinausgezögert werden (³⁵Steinbach et al. 2013). Wird durch die medikamentöse Therapie bei Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Melanom eine Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung unter Erhalt der Lebensqualität erreicht, so stellt dies damit einen unmittelbaren Nutzen für den Patienten dar, was auch von den einschlägigen Fachgesellschaften unterstrichen wurde (³⁷Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) 2013; ³⁸Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) 2012).

Durch das Hinauszögern des Fortschreitens der Erkrankung, d.h. eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, erhält der Patient zudem die Möglichkeit zu einem späteren Zeitpunkt weitere Therapien zu erhalten. Neuartige, sich unter Umständen noch in der Entwicklung befindliche Medikamente, die erst später zugelassen oder in klinischen Studien verfügbar werden, können durch den „Zeitgewinn“ somit weitere Therapieoptionen für den Patienten darstellen. Durch den Einsatz mehrerer effektiver Therapien kann in Zukunft möglicherweise eine „Chronifizierung“ der Erkrankung erreicht werden, d.h. eine Tumorkontrolle über einen langen Zeitraum, um damit die Prognose für Patienten mit metastasiertem Melanom signifikant zu verbessern. Das progressionsfreie Überleben stellt, wie das Gesamtüberleben, einen umfassenden und integrativen Endpunkt dar, der die Wirksamkeit und die Sicherheit eines Arzneimittels beinhaltet (³⁹Enzmann, Broich 2013). Der Endpunkt progressionsfreies Überleben setzt sich zusammen aus den Komponenten Progression und Tod; somit gehen auch etwaige das Leben verkürzende unerwünschte Effekte des Arzneimittels in die Beobachtung ein.

Validierung von PFS als Surrogatendpunkt für OS

Bei Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Melanom ist im Allgemeinen davon auszugehen, dass dem Tod des Patienten eine Progression der Erkrankung vorausgeht. Dies legt eine prädiktive bzw. Surrogateigenschaft des progressionsfreien Überlebens auf das Gesamtüberleben nahe.

Um diesen Zusammenhang statistisch zu validieren, wurde eine Korrelationsanalyse des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens beim metastasierten Melanom gemäß den Empfehlungen der Verfahrensordnung durchgeführt.

4.5.4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Validierung des Surrogatendpunktes

Die folgenden Kriterien wurden für die Suche nach Studien zur Validierung des Surrogatendpunktes PFS für das interessierende Patientenkollektiv angewendet:

Einschlusskriterien	
E1	<p>Patientenpopulation:</p> <p>Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom</p> <p>Begründung: Die hier beschriebene Patientenpopulation entspricht der Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet in Bezug auf die Grunderkrankung, d.h. Schwere der Erkrankung, Prognose, Gesundheitszustand und demographische Verteilung der Patienten. Eine Einschränkung auf das Vorliegen der BRAF-V600-Mutation ist nicht erfolgt, da ein signifikant unterschiedlicher Krankheitsverlauf bei Vorliegen der Mutation bisher nicht belegt ist und aus früheren</p>

	Studien keine Analysen für Subgruppen entsprechend des BRAF-Mutationsstatus publiziert sind.
E2	Intervention: Beliebige systemische Therapie Begründung: Die hier beschriebene Intervention entspricht der Standardtherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet.
E3	Kontrollgruppe: Behandlung mit Dacarbazin als Monotherapie (ggf. in Kombination mit Placebo) Begründung: Die im Einschlusskriterium E3 definierte Vergleichsbehandlung Dacarbazin ist die vom G-BA definierte zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet.
E4	Vorhandene Angaben zu den HR-Effektschätzern für die beiden Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • PFS und <ul style="list-style-type: none"> • OS Begründung: Ziel der Untersuchung ist es, die Eignung von PFS als validen Surrogatendpunkt für den patientenrelevanten Endpunkt OS zu untersuchen. Um die Methodik zur Validierung des Surrogatendpunktes PFS anwenden zu können, müssen für beide interessierende Endpunkte (Surrogatendpunkt und „wahrer“ Endpunkt) Effektschätzer vorhanden sein. Da es sich bei beiden Endpunkten um „Time-to-event“-Endpunkte handelt, ist das HR hier der relevante Effektschätzer.
E5	Studientyp: Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) Begründung: Randomisierten kontrollierten Studien und systematischen Übersichten von RCTs wird im Rahmen von Therapiestudien der höchste Evidenzgrad zugeordnet (Evidenzklassifizierung siehe 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 3 VerFO).

Ausschlusskriterien

A1	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A2	HR-Effektschätzer für OS oder PFS entgegen der „etablierten Konvention“, d.h. HR > 1 (und nicht <1) für positiven Behandlungseffekt von Prüfsubstanz zur Kontrolle Begründung: Sicherstellung der Gleichgerichtetheit der zugrundeliegenden Effektschätzer

Dazu wurde eine Literaturrecherche durchgeführt nach randomisierten kontrollierten Studien zum Einsatz von Dacarbazin bei metastasierten Melanomen. Die Suche wurde beim Host DIMDI in folgenden Datenbanken durchgeführt: die Cochrane Datenbanken (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, NHS Economic Evaluation Database, INAHTA Health Technology Assessment Database), Medline und Embase. Es wurden die Datenbanksegmente Medline60 und Embase74 verwendet, sowie der gesamte Datenbestand der Cochrane Datenbanken. Die Suche wurde am 08.04.2013 durchgeführt, mit einer Aktualisierung am 15.06.2013 und am 8.9.2013. Nach den Suchbegriffen “dacarbazine” und “melanoma” wurde jeweils mit Schlagworten und Freitextbegriffen gesucht und die Treffermengen miteinander verknüpft. In den Cochrane Datenbanken erfolgte anschließend keine weitere Einschränkung; in Medline und Embase wurde jeweils der entsprechende Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach (¹⁰²Wong et al. 2006) verwendet, in der Version zur Minimierung des Unterschiedes zwischen Spezifität und Selektivität. Desweiteren wurde eine Suche in Konferenz-Abstracts durchgeführt. Diese zusätzliche Suche hatte das Ziel, die aktuellste Evidenz in diesem Gebiet zu recherchieren und somit relevante Abstracts zu identifizieren, zu denen noch keine Vollpublikation existiert. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

Es wurde eine Selektion vorgenommen, die auf den o.g. Ein- und Ausschlusskriterien beruhte. Diese wurden jeweils unabhängig von zwei Personen durchgeführt. Etwaige Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

4.5.4.2 Statistische Methodik

Die statistische Analyse basiert auf den publizierten Daten für PFS (Surrogatendpunkt) und OS (“wahrer” Endpunkt”). Es wird für jede Studie die Angaben zur Fallzahl, zu den HRs (für PFS und OS) und deren Konfidenzintervallen extrahiert. Somit resultiert für jede Studie ein Wertepaar für den Effektschätzer des Surrogatendpunktes (HR(PFS)) und für den Effektschätzer des „wahren“ Endpunktes (HR(OS)). Diese Wertepaare bilden die Basis für die Berechnung eines gewichteten Korrelationskoeffizientens. Dazu wird mit den logarithmierten Werten der Ausgangswerte (Hazard Ratios) gearbeitet.

Bezüglich der Gewichtung werden im Wesentlichen zwei Ansätze verfolgt: Gewichtung gemäß der Studienfallzahl bzw. gemäß der Präzision der Effektschätzer. Bei der Gewichtung gemäß der Präzision der Effektschätzer wurden sowohl Gewichte aus einem Fixed Effect Modell als auch Gewichte aus einem Random Effect Modell gemäß (¹⁰³DerSimonian, Laird 1986) berücksichtigt. Für beide Modelle (Fixed Effect und Random Effect) wurden die Gewichte für den Endpunkt PFS angewendet. Der gewichtete Korrelationskoeffizient (inklusive 95%-Konfidenzintervall) wurde auf der Basis des natürlichen Logarithmus für die Hazard Ratios bezüglich PFS und OS berechnet.

Effektschätzer für OS weisen bei Studien mit Crossover ein hohes Verzerrungspotenzial auf (⁷¹Morden et al. 2011). Daher wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die diesen Aspekt

berücksichtigen. In einer ersten Sensitivitätsanalyse wurden nur die Studien berücksichtigt, bei denen kein Crossover vorlag. In einer zweiten Sensitivitätsanalyse wurden darüber hinaus auch Studien eingeschlossen, bei denen der Crossover Anteil unter 50% lag (⁶⁹Zhang et al. 2013). In einem dritten Schritt wurde bei Studien mit Crossover eine Adjustierung vorgenommen. Dazu wurde das Rank preserving structural failure time model (RPSFTM), nach (⁵¹Robins, Tsiatis 1991) angewendet. Mit dieser Methodik kann das Verzerrungspotenzial minimiert werden (⁷¹Morden et al. 2011).

Darüber hinaus wurden Sensitivitätsanalysen hinsichtlich der Studienauswahl durchgeführt: Es wurde eine Analyse durchgeführt, bei der nur Phase III-Studien eingeschlossen wurden. In einer weiteren Sensitivitätsanalyse wurden nur Studien ohne Immuntherapien berücksichtigt.

Die Berechnung der Gewichte aus dem Fixed und Random Effect Modell erfolgte mittels Comprehensive Meta Analysis (Version 2.2). Für die Berechnung der gewichteten Korrelationskoeffizienten wurde auf das Software-Paket SAS (Version 9.2) zurückgegriffen.

4.5.4.3 Ergebnis der Informationsbeschaffung

4.5.4.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Siehe hierzu Studien in 4.3.1.1.1

4.5.4.3.2 Studien aus der bibliographischen Literaturrecherche

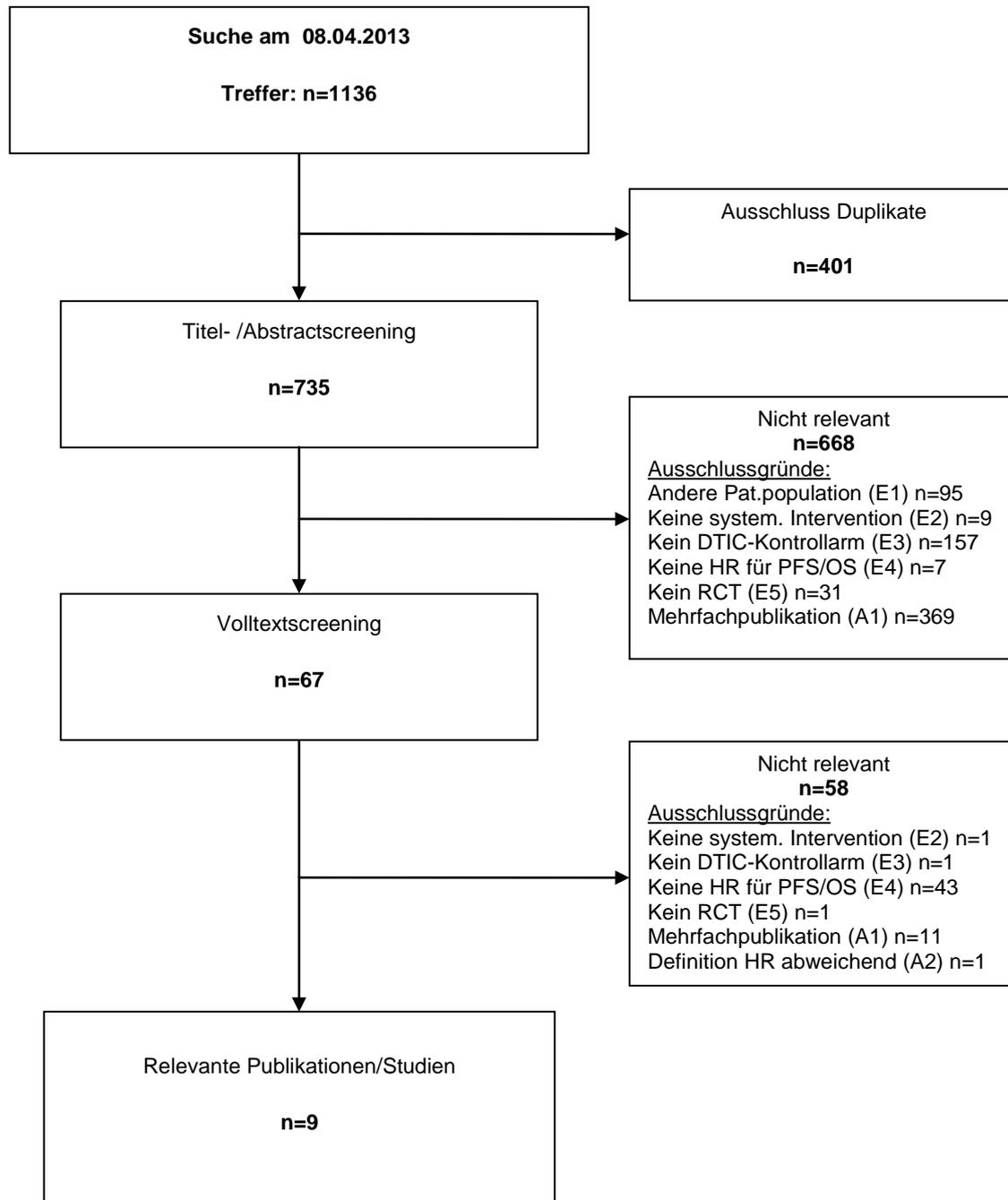


Abbildung 4-22: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche vom 8.4. 2013 – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien für die Validierung des Surrogatendpunktes PFS

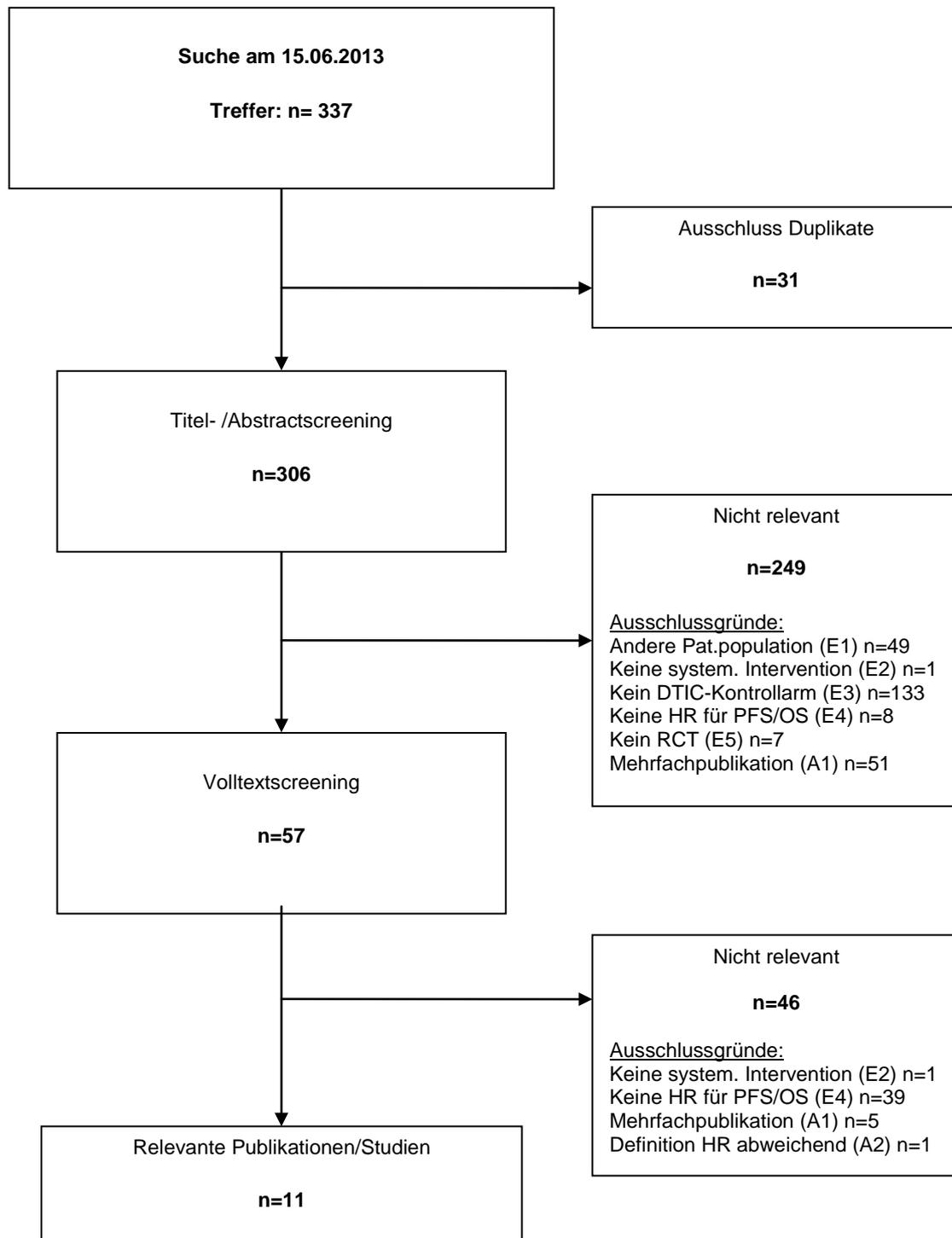
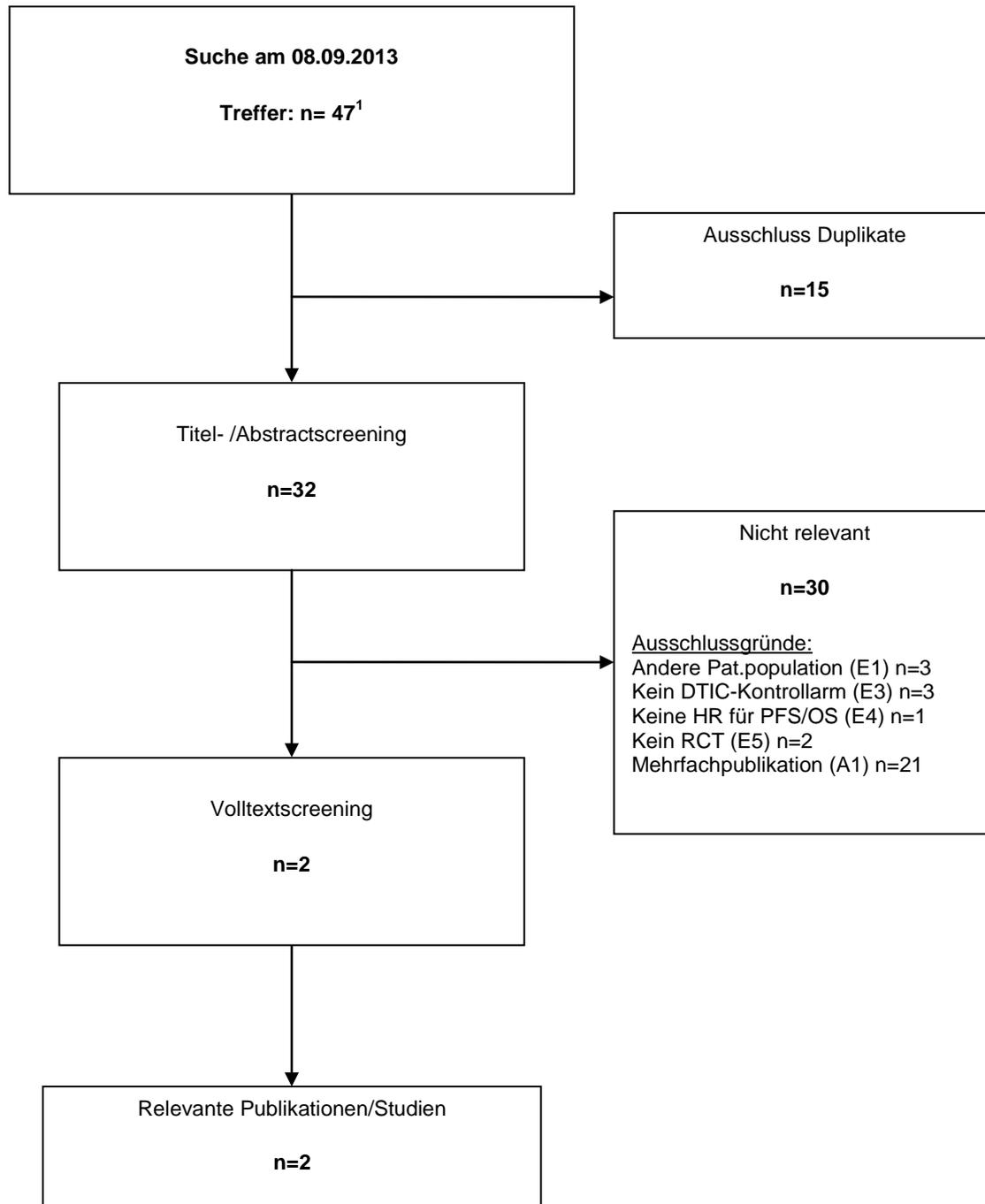


Abbildung 4-23: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche vom 15.6. 2013 – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien für die Validierung des Surrogatendpunktes PFS



¹ Die Literaturrecherche in den Cochrane Datenbanken (CDSR, CDAR, NHSEED, INAHTA, CCTR) zum Stichtag 08.09.2013 umfasst im Vergleich zur am 15.06.2013 durchgeführten Literaturrecherche dieser Datenbanken zwei zusätzliche Treffer (290 Treffer am 08.09.2013 und 288 Treffer am 15.06.2013), die bereits in der Medline/Embase Recherche am 15.06.2013 enthalten waren und Duplikate darstellen. Das Flussdiagramm beschränkt sich daher auf die Recherche in Medline und Embase für den Zeitraum 15.06.2013 bis 08.09.2013.

Abbildung 4-24: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche vom 8.9. 2013 – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien für die Validierung des Surrogatendpunktes PFS

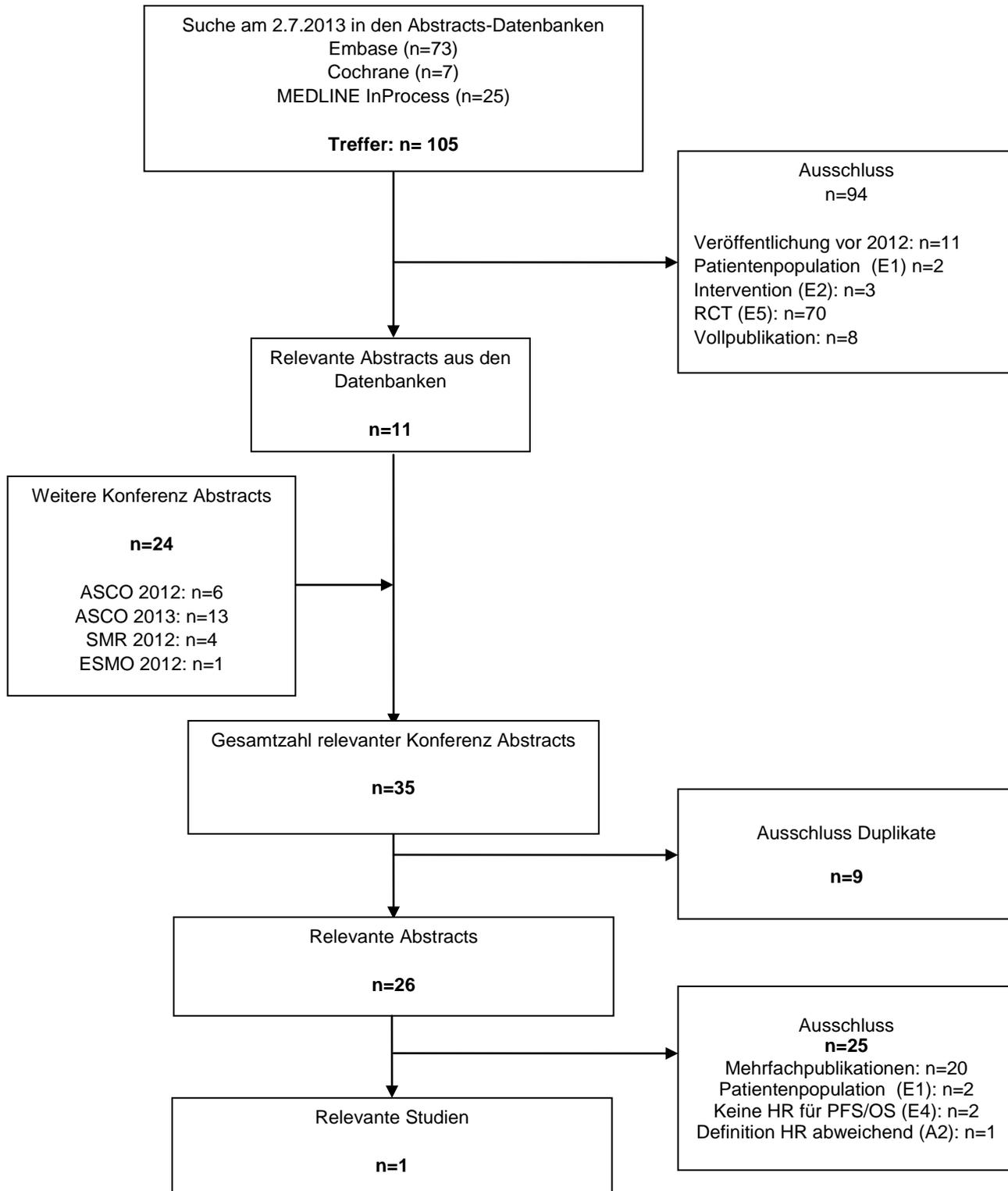


Abbildung 4-25: Flussdiagramm der Recherche in Konferenz-Abstracts vom 2.7.2013 – – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien für die Validierung des Surrogatendpunktes PFS (weitere Details: s. Anhang A)

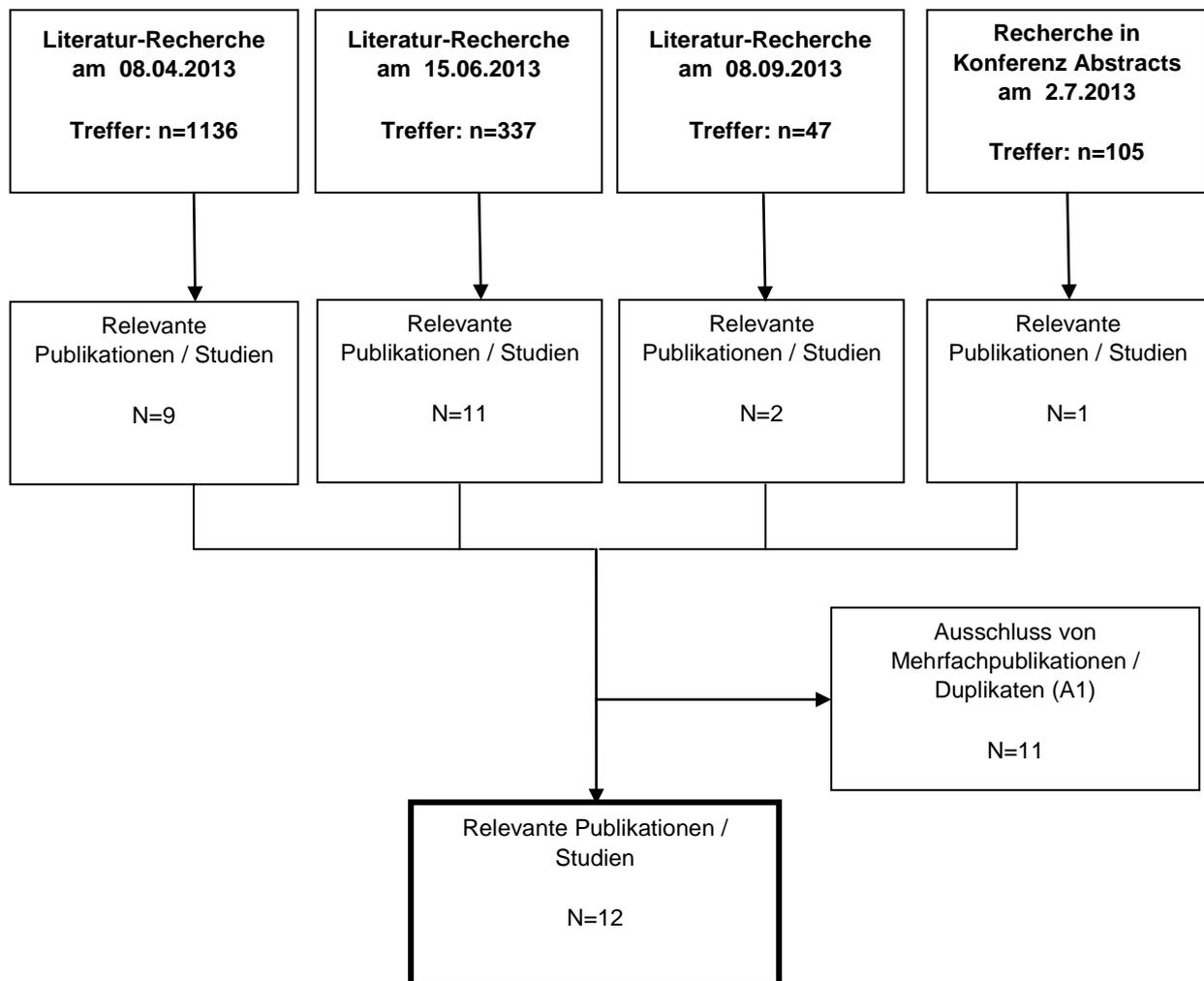


Abbildung 4-26: Flussdiagramm der vier durchgeführten Recherchen (Literaturrecherche am 8.4.2013, am 15.6. 2013 und am 8.9.2013, Recherche in Konferenz-Abstracts vom 2.7.2013 – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien für die Validierung des Surrogatendpunktes PFS

4.5.4.3 Studie aus der Suche in Studienregistern

Es wurde keine zusätzliche Suche in Studienregistern durchgeführt, da die umfangreiche bibliografische Literaturrecherche als für diese Zwecke ausreichend angesehen wurde.

4.5.4.4 Resultierender Studienpool: RCT, die zur Validierung des Surrogatendpunktes PFS herangezogen wurden

Die Darstellung der relevanten, randomisierten kontrollierten Studien erfolgt analog den Anforderungen des CONSORT-Statements. Alle Items von 2b bis 14 werden komplett im Anhang 4-F dargestellt. Ebenfalls wurde für alle relevanten Studien das Verzerrungspotenzial auf Studienebene sowie auf Endpunktebene (PFS und OS) beurteilt und im Anhang 4-G dokumentiert.

Tabelle 4-111: Studienpool – RCT, die zur Validierung des Surrogatendpunktes PFS herangezogen wurden (sortiert nach Publikationsdatum)

Publikation / Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a	
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Prüfsubstanz + Dacarbazin vs. Placebo + Dacarbazin					
Cui 2013	nein	nein	ja	nein	ja (² Cui et al. 2013)
Robert 2013	nein	nein	ja	nein	ja (³ Robert et al. 2013)
Robert 2011	nein	nein	ja	nein	Ja (¹⁰ Robert et al. 2011)
Kefford 2010	nein	nein	ja	nein	Ja (¹¹ Kefford et al. 2010)
McDermott 2008	nein	nein	ja	nein	Ja (¹² McDermott et al. 2008)
aktivkontrolliert, Kontrollgruppe: Dacarbazin (ZVT)					
Hersh 2012	nein	nein	ja	nein	Ja (⁶ Hersh et al. 2012)
Hauschild 2012 / BRF113683 (BREAK-3)	ja	ja	nein	ja (⁶² GlaxoSmithKline Group 2012)	Ja (⁵ Hauschild et al. 2012; ⁷⁹ Latimer et al. 2013)
Flaherty 2012 / MEK114267 (METRIC)	nein	ja	nein	ja (¹⁰⁴ GlaxoSmithKline 2012)	Ja (⁴ Flaherty et al. 2012; ¹⁰⁵ Abrams et al. 2013)
Chapman 2011 / (BRIM-3)	nein	nein	ja	nein	ja (⁷ Chapman et al. 2011; ⁸⁹ Roche Products Limited 2012; ⁹⁰ Gemeinsamer Bundesausschuß (G-BA) 2012)
O'Day 2011 ^c	nein	nein	ja	nein	Ja (⁸ O'Day et al. 2011)
Patel 2011	nein	nein	ja	nein	Ja (⁹ Patel et al. 2011)
Bedikian 2006	nein	nein	ja	nein	Ja (¹³ Bedikian et al. 2006)

Publikation / Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a	
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
^a : Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. ^b : Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. ^c : Bei dieser Publikation werden 3 Vergleiche von Intetumumab zu DTIC berichtet. Es handelt sich um eine vierarmige Studie mit den Behandlungsarmen Intetumumab 10 mg/kg, Intetumumab 5 mg/kg, DTIC+ Intetumumab 10mg/kg, DTIC + Placebo.					

4.5.4.4 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

Tabelle 4-112: Charakterisierung der für die Validierung des Surrogatendpunktes PFS eingeschlossenen Studien

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/Crossover 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
Cui 2013	Kontrollierte, randomisierte, doppel-blinde multizentrische klinische Studie.	Erwachsene Patienten. Nachweisbares, histologisch, zytologisch oder radiologisch gesichertes metastasiertes Melanom. Keine Vorbehandlung mit Chemotherapie.	Endostar + Dacarbazin (n=56). Dacarbazin + Placebo (n=54).	Aktiv, keine Patientenrekrutierung. Keine zeitlich definierte primäre Studiendauer. Bei fehlender Krankheits- progression oder fehlender Toxizität wurden bis zu 12 Behandlungszyklen von 21 Tagen Dauer verabreicht.	Multizentrische Studie. 7 Studienzentren in China. First Patient in: Dezember 2008. Klinischer Datenschnitt: November 2001.	<u>Ko-primäre Endpunkte:</u> Progressionsfreies Überleben. Gesamtüberleben. Weitere, untersuchte Endpunkte werden im Rahmen dieses Abschnittes nicht weiter betrachtet.

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/Crossover 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
Robert 2013	Kontrollierte, randomisierte, doppel-blinde multizentrische klinische Studie. Phase II Studie.	Erwachsene Patienten. Histologisch oder zytologisch gesichertes, fortgeschrittenes BRAF-Mutation positives metastasiertes Melanom. Patienten mit asymptomatischen, behandelten und für mindestens 3 Monate ohne Behandlung stabilen Hirnmetastasen waren erlaubt. WHO Performance-Status 0-1. Keine adjuvante Vorbehandlung mit Temozolomid, Dacarbazin oder mit MEK-, RAF- oder RAS-Inhibitoren.	Selumetinib + Dacarbazin (n=45). Dacarbazin + Placebo (n=46).	Aktiv, keine Patientenrekrutierung. Keine zeitlich definierte primäre Studiendauer. Bei fehlender Krankheitsprogression oder fehlender Toxizität wurden bis zu 8 Behandlungszyklen von 21 Tagen verabreicht. Möglichkeit einer Fortsetzung der Behandlung über die 8 Zyklen hinaus falls dies nicht im Widerspruch zur lokalen Behandlungspraxis stand.	Multizentrische Studie. 44 Studienzentren in Frankreich, Deutschland, Niederlande, Norwegen, Spanien, Schweden, Schweiz, Großbritannien, USA, Tschechische Republik, Ungarn und Brasilien. Zeitraum für Randomisierung: Juli 2009 bis April 2010.	<u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben. <u>Sekundärer Wirksamkeitsendpunkt</u> Progressionsfreies Überleben. Weitere, untersuchte Endpunkte werden im Rahmen dieses Abschnittes nicht weiter betrachtet.

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/Crossover 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
Flaherty 2012 (METRIC)	Phase III, offene, randomisierte, parallele, prospektive, multizentrische Studie. Die Analyse des primären Endpunktes erfolgte verblindet.	Erwachsene (≥18 Jahre). Nachweisbare Erkrankung vor Beginn der Behandlung. Histologisch gesichertes, nicht resezierbares (Stadium IIIC) oder metastasiertes (Stadium IV), kutanes, BRAF-V600E/K Mutation positives Melanom. ECOG Performance-Status 0-1. Keine oder maximal eine Chemotherapie als Vortherapie .	Trametinib (n=214). Dacarbazin oder Paclitaxel (n=108).	Aktiv, keine Patientenrekrutierung. Keine zeitlich definierte primäre Studiendauer. Nach Auftreten von 80 Progressionsereignissen oder Todesfällen erfolgte der klinische Datenschnitt für die Analyse des primären Endpunktes. Crossover Behandlungsphase für Patienten im Dacarbazin-Behandlungsarm mit Krankheitsprogression. Nachbeobachtungsphase für alle Patienten nach Studienabbruch um Daten zu weiteren Krebstherapien, Tod und Progression zu gewinnen.	Multizentrische Studie 86 Studienzentren in 19 Ländern; Argentinien (1), Australien (8), Österreich (2), Belgien (6), Kanada (8), Tschechische Republik (2), Frankreich (8), Deutschland (9), Griechenland (3), Italien (4), Neuseeland (2), Norwegen (1), Polen (3), Russland (4), Schweden (5), Schweiz (1), Großbritannien (9), Ukraine (6) und USA (4). Initiierung der Studie: 23. November 2010. Datum des klinischen Datenschnitts: 26. Oktober 2011.	<u>Primärer Endpunkt:</u> Progressionsfreies Überleben. <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben; Tumoransprechen; Unerwünschte Ereignisse; Lebensqualität.

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
Hauschild 2012 (BREAK-3)	Phase III, offene, randomisierte, parallele, prospektive, multizentrische Studie. Die Analyse des primären Endpunktes erfolgte verblindet.	Erwachsene (≥ 18 Jahre). Messbare Läsion (RECIST v1.1 Kriterien). Histologisch gesichertes, fortgeschrittenes (nicht resezierbares Stadium III) oder metastasiertes (Stadium IV) BRAF-V600E Mutation positives Melanom. ECOG Performance-Status 0-1. Keine Vorbehandlung gegen Metastasen.	Dabrafenib (n=187). Dacarbazin (n=63).	Aktiv, keine Patientenrekrutierung. Keine zeitlich definierte primäre Studiendauer. Datenschnitt für den primären Endpunkt PFS bei Auftreten von 102 Ereignissen und dem Einschluss von allen Patienten. Möglichkeit einer Crossover- Behandlungsphase für Patienten im Dacarbazin- Behandlungsarm mit Krankheitsprogression. Nachbeobachtungsphase für alle Patienten nach Studienabbruch um Daten zu weiteren Krebstherapien, Tod und Progression zu gewinnen.	Multizentrische Studie. 70 Studienzentren in 12 Ländern: Australien (4 Zentren), Kanada (5), Frankreich (8), Deutschland (15), Ungarn (2), Irland (2), Italien (7), Niederlande (1), Polen (4), Russische Föderation (5), Spanien (9), USA (8). Randomisierung der Patienten: 23. Dez. 2010 – 01. Sept. 2011. Datum des primären klinischen Datenschnitts: 19 Dez. 2011. Nachbeobachtung alle 12 Wochen bis zum Studienende oder Tod.	<u>Primärer Endpunkt:</u> Progressionsfreies Überleben. <u>Sekundärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben. <u>Weitere sekundäre Endpunkte</u> Tumoransprechen; Unerwünschte Ereignisse; Patientenrelevante Lebensqualität.

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
Hersh 2012	<RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/Crossover etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	nab-Paclitaxel (n=264). Dacarbazin (n=265.)	<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Multizentrische Studie. Studienzentren in Australien, Deutschland, Frankreich und USA. Randomisierung im Zeitraum von April 2009 und Juni 2011.	<u>Primärer Endpunkt:</u> Progressionsfreies Überleben. <u>Sekundärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben. Weitere, untersuchte Endpunkte werden im Rahmen dieses Abschnittes nicht weiter betrachtet.
Chapman 2011 (BRIM-3)	Phase III, offene, randomisierte, parallele, prospektive, multizentrische Crossover Studie. Verblindete Analyse des Endpunktes PFS zum Zeitpunkt der Interimanalyse.	Erwachsene (≥18 Jahre). Messbare Läsion (RECIST v1.1 Kriterien). Histologisch gesichertes BRAF-V600 Mutation positives metastasiertes Melanom (nicht resezierbares Stadium IIIc oder Stadium IV). ECOG Performance-Status 0-1. Keine Vorbehandlung gegen Metastasen.	Vemurafenib (n=337). Dacarbazin (n=338).	Aktiv, keine Patientenrekrutierung. Keine zeitlich definierte primäre Studiendauer. Der klinische Daten-schnitt erfolgte nach Erreichen einer prä-spezifizierten Anzahl von Ereignissen. Periode 1: Ende des klinischen Datenschnitts. Periode 2: Ende der Nachbeobachtung.	Multizentrische Studie. Studienzentren in Australien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Israel, Italien, Kanada, Neuseeland, Niederlande, Schweden, Schweiz und USA. Datum des primären klinischen Daten- schnitts: 19 Dez. 2011. Weitere klinische Datenschnitte: 31. März 2011 und später.	<u>Ko-primäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben. Progressionsfreies Überleben. <u>Sekundäre Endpunkte</u> Tumoransprechen; Unerwünschte Ereignisse. Weitere, untersuchte Endpunkte werden im Rahmen dieses Abschnittes nicht weiter betrachtet.

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
O'Day 2011	Phase II, verblindete, randomisierte, parallele, prospektive multizentrische, klinische Studie.	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre). Nachweisbare Erkrankung vor Beginn der Behandlung. Histologisch gesichertes Stadium IV Melanom. Radiologisch nachweisbare Erkrankung (RECIST v1.1 Kriterien) oder messbare Hautläsionen. Keine klinisch oder radiologisch nachweisbaren Hirnmetastasen. ECOG Performance-Status ≤ 2 . Lebenserwartung ≥ 3 Monate.	Dacarbazin + Placebo (n=32). Dacarbazin + Intetumumab (n=32). Intetumumab (10 mg/kg) (n=33). Intetumumab (5 mg/kg) (n=32).	Aktiv, keine Patientenrekrutierung. Keine zeitlich definierte primäre Studiendauer. Verabreichung der Studienmedikation alle drei Wochen für bis zu 8 Behandlungszyklen. Beobachtung der Patienten für bis zu 2 Jahren zur Dokumentation von Überlebensdaten.	Multizentrische Studie 30 Studienzentren in Deutschland, Großbritannien und den USA.	<u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben. <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Progressionsfreies Überleben. Weitere, untersuchte Endpunkte werden im Rahmen dieses Abschnittes nicht weiter betrachtet.

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/Crossover 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
Patel 2011	Phase III, offene, randomisierte, parallele, prospektive multizentrische klinische Studie.	Erwachsene Patienten (≥18 Jahre). Nachweisbare Erkrankung vor Beginn der Behandlung. Nicht resezierbares, chirurgisch nicht behandelbares, biologisch bestätigtes Stadium IV Melanom. ECOG Performance-Status 0-1. Auswertbare Erkrankung.	Temozolomid (n=429). Dacarbazin (n=430).	Aktiv, keine Patientenrekrutierung. Keine zeitlich definierte primäre Studiendauer. Für den primären Endpunkt der Studie war es erforderlich, 340 Patienten bis zum Tod zu dokumentieren.	Multizentrische Studie. 92 Studienzentren in 20 Ländern der Europäischen Union, Schweiz, USA, Südafrika und Lateinamerika. Der Studieneinschluss erfolgte zwischen Oktober 2004 und Mai 2007.	<u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben. <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Progressionsfreies Überleben. Weitere, untersuchte Endpunkte werden im Rahmen dieses Abschnittes nicht weiter betrachtet.

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
Robert 2011	Phase III, verblindete, randomisierte, Placebo-kontrollierte, prospektive, multizentrische klinische Studie.	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre). Nachweisbare Erkrankung vor Beginn der Behandlung. Unbehandeltes, nicht resezierbares (Stadium III) oder Stadium IV Melanom mit messbaren Läsionen. ECOG Performance-Status 0-1. Lebenserwartung ≥ 16 Wochen.	Dacarbazin + Ipilimumab (n=250). Dacarbazin + Placebo (n=252).	Aktiv, keine Patientenrekrutierung. Keine zeitlich definierte primäre Studiendauer. Induktionsphase von 22 Wochen Dauer. Abbruch der Studienmedikation bei Auftreten von toxischen Effekten und Progression während den Wochen 12 bis 24. Patienten mit stabiler Erkrankung erhielten Ipilimumab oder Placebo in der Erhaltungsphase bis zur Progression, Tod oder Studienende.	Multizentrische Studie. Studienzentren in Frankreich, Ukraine, USA, Deutschland, Belgien, Italien, Großbritannien, Kanada, Israel und Österreich. Randomisierung in die Studie zwischen dem 8. August 2006 und dem 22. Januar 2008.	<u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben. <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Progressionsfreies Überleben. Weitere, untersuchte Endpunkte werden im Rahmen dieses Abschnittes nicht weiter betrachtet.

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/Crossover 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
Kefford 2010	Phase II, verblindete, randomisierte, parallele, prospektive multizentrische klinische Studie.	Erwachsene (≥ 18 Jahre). Nachweisbare Erkrankung vor Beginn der Behandlung. Histologisch gesichertes malignes Stadium IV Melanom. Keine Vorbehandlung mit Dacarbazin.	Dacarbazin + Bosentan (n=40). Dacarbazin + Placebo (n=40).	Aktiv, keine Patienten- rekrutierung. Keine zeitlich definierte primäre Studiendauer. Erwartete Dauer der randomisierten Studienphase: 105 Wochen (Auftreten von 66 Ereignissen).	Multizentrische Studie. 11 Studienzentren in Australien. Erste Studienvisite: September 2005. Letzte Studienvisite: Februar 2008.	<u>Primärer Endpunkt:</u> Zeit bis zum Tumoransprechen. <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Progressionsfreies Überleben. Gesamtüberleben. Weitere, untersuchte Endpunkte werden im Rahmen dieses Abschnittes nicht weiter betrachtet.
McDermott 2008	Phase II, verblindete randomisierte, kontrollierte, parallele, prospektive, multizentrische klinische Studie.	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre). Nachweisbare Erkrankung vor Beginn der Behandlung. Histologisch gesichertes, nicht-resezierbares Stadium III oder Stadium IV Melanom. ECOG Performance-Status 0-1. Keine Chemotherapie- vorbehandlung.	Dacarbazin + Sorafenib (n=51). Dacarbazin + Placebo (n=50).	Aktiv, keine Patienten- rekrutierung. Keine zeitlich definierte primäre Studiendauer. Nach Auftreten von 77 Progressionsereignissen erfolgte die Analyse des primären Endpunktes PFS. Die Analyse des sekundären Endpunktes Gesamtüberleben nachdem alle Patienten über einen Zeitraum von mindestens 15 Monaten in der Studie waren.	Multizentrische Studie. 17 Studienzentren in den USA. Erste Studienvisite: April 2005. Klinischer Datenschnitt Oktober 2006.	<u>Primärer Endpunkt:</u> Progressionsfreies Überleben. <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben. Weitere, untersuchte Endpunkte werden im Rahmen dieses Abschnittes nicht weiter betrachtet.

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
Bedikian 2006	<p>Kontrollierte, randomisierte, multizentrische, klinische Studie.</p> <p>Die Analyse des Endpunktes progressionsfreies Überleben erfolgte verblindet.</p>	<p>Erwachsene Patienten. Nachweisbares, histologisch gesichertes, fortgeschrittenes Melanom (Stadium IV oder nicht resezierbares Stadium IIIc). Keine cytotoxische Vorbehandlung.</p>	<p>Oblimersen für 5 Tage, gefolgt von Dacarbazin (n=386).</p> <p>Dacarbazin (n=385).</p>	<p>Aktiv, keine Patientenrekrutierung. Keine zeitlich definierte primäre Studiendauer. Bei fehlender Krankheitsprogression wurden die Behandlungszyklen alle 3 Wochen wiederholt, bis zu einer Gesamtzahl von 8 Behandlungszyklen.</p> <p>Stabile Patienten oder Patienten, die auf eine Behandlung mit Oblimersen ansprechen, konnten die Behandlung mit Oblimersen + Dacarbazin für weitere acht Behandlungszyklen fortsetzen.</p>	<p>Multizentrische Studie 12 Studienzentren in Australien (2), Deutschland (1), Großbritannien (1), Österreich (1) und USA (7).</p> <p>Randomisierung der Patienten: Juli 2000 - Februar 2003.</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben.</p> <p><u>Sekundärer Wirksamkeitseindpunkt</u> Progressionsfreies Überleben.</p> <p>Weitere, untersuchte Endpunkte werden im Rahmen dieses Abschnittes nicht weiter betrachtet.</p>

Tabelle 4-113: Charakterisierung der Interventionen – RCT, die zur Validierung des Surrogatendpunktes PFS herangezogen wurden

Studie	Behandlung 1	Behandlung 2	Weitere Behandlungscharakteristika
Cui 2013	Dacarbazin (250 mg/m ²) verabreicht an den Tagen 1-5 eines 21- tägigen Behand- lungszyklus für bis zu 12 Behandlungszyklen plus Endostar (7,5 mg/m ²) verabreicht an den Tagen 1-14 eines 21- tägigen Behand- lungszyklus für bis zu 12 Behandlungszyklen	Dacarbazin (250 mg/m ²) verabreicht an den Tagen 1-5 eines 21-tägigen Behand- lungszyklus für bis zu 12 Behandlungszyklen plus Placebo	Nicht zutreffend
Robert 2013	Dacarbazin (1.000 mg/m ² , iv) Tag 1 alle 3 Wochen für bis zu 8 Behandlungszyklen plus Selumetinib (75 mg BID, oral)	Dacarbazin (1.000 mg/m ² , iv) Tag 1 alle 3 Wochen für bis zu 8 Behandlungszyklen plus Placebo	Dosisreduktion unter Berücksichtigung präspezifizierter Kriterien für Selumetinib.
Flaherty 2011 (METRIC)	Trametinib (2 mg OD, oral)	Dacarbazin (1.000 mg/m ² , iv) Tag 1 alle 3 Wochen oder Paclitaxel (175 mg/m ² , iv) Tag 1 alle 3 Wochen	Dosisreduktion unter Berücksichtigung präspezifizierter Kriterien für Trametinib und Dacarbazin. Crossover von Patienten im Dacarbazin- Behandlungsarm in den Vemurafenib- Behandlungsarm bei Auftreten einer Krankheitsprogression unter Berücksichtigung von präspezifizierten Kriterien. Die Crossover Kriterien waren bereits zum Beginn der Studie präspezifiziert.
Hauschild 2012 (BREAK-3)	Dabrafenib (150 mg BID, oral)	Dacarbazin (1.000 mg/m ² , iv) Tag 1 alle 3 Wochen	Dosisreduktion unter Berücksichtigung präspezifizierter Kriterien für Dabrafenib und Dacarbazin. Crossover von Patienten im Dacarbazin- Behandlungsarm in den Dabrafenib- Behandlungsarm bei Auftreten einer Krankheitsprogression unter Berücksichtigung von präspezifizierten Kriterien. Die Crossover Kriterien waren bereits zum Beginn der Studie präspezifiziert.
Hersh 2012	nab-Paclitaxel (150 mg/m ²) Tag 1, 8, 15 alle 4 Wochen	Dacarbazin (1.000 mg/m ² , iv) Tag 1 alle 3 Wochen	Nicht zutreffend

Studie	Behandlung 1	Behandlung 2	Weitere Behandlungscharakteristika
Chapman 2011 (BRIM-3)	Vemurafenib (960 mg BID, oral)	Dacarbazin (1.000 mg/m ² , iv) Tag 1 alle 3 Wochen	Dosisreduktion unter Berücksichtigung präspezifizierter Kriterien für Vemurafenib und Dacarbazin. Crossover von Patienten im Dacarbazin-Behandlungsarm in den Vemurafenib-Behandlungsarm bei Auftreten einer Krankheitsprogression unter Berücksichtigung von präspezifizierten Kriterien. Zum Zeitpunkt des ersten klinischen Datenschnitts zum 30. Dez 2010 gab es kein Crossover, dies wurde erst im Verlauf der klinischen Studie eingefügt.
O'Day 2011	Dacarbazin (1.000 mg/m ² , iv) Tag 1 alle 3 Wochen plus Intetumumab (10 mg/kg)	Dacarbazin (1.000 mg/m ² , iv) Tag 1 alle 3 Wochen plus Placebo	Zusätzlich zwei offene, parallele Behandlungsarme mit Intetumumab (10 mg/kg) und Intetumumab (5 mg/kg).
Patel 2011	Temozolomid (150 mg/m ² , OD, oral) an 7 aufeinander folgenden Tagen alle 2 Wochen	Dacarbazin (1.000 mg/m ² , iv) Tag 1 alle 3 Wochen	Nicht zutreffend
Robert 2011	Dacarbazin (850 mg/m ² , iv) Tag 1 alle 3 Wochen plus Ipilimumab (10 mg/kg, iv)	Dacarbazin (850 mg/m ² , iv) Tag 1 alle 3 Wochen plus Placebo	Nicht zutreffend
Kefford 2010	Dacarbazin (1.000 mg/m ² , iv) Tag 1 alle 3 Wochen plus Bosentan (500 mg BID, oral)	Dacarbazin (1.000 mg/m ² , iv) Tag 1 alle 3 Wochen plus Placebo	Nicht zutreffend
McDermott 2008	Dacarbazin (1.000 mg/m ² , iv) Tag 1 alle 3 Wochen plus Sorafenib (200 mg BID, oral)	Dacarbazin (1.000 mg/m ² , iv) Tag 1 alle 3 Wochen plus Placebo	Nicht zutreffend
Bedikian 2006	Oblimersen (7 mg/kg/Tag, iv) für 5 Tage gefolgt von Dacarbazin (1.000 mg/m ² , iv) Tag 1 alle 3 Wochen	Dacarbazin (1.000 mg/m ² , iv) Tag 1 alle 3 Wochen	Nicht zutreffend

Tabelle 4-114: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, die zur Validierung des Surrogatendpunktes PFS herangezogen wurden

Studie Gruppe	N	Alter	Geschlecht		Frühere Therapien		Performance Status (ECOG)	
		(Jahre)	Männlich (%)	Weiblich (%)	Ja (%)	Nein (%)	0 (%)	≥1 (%)
Cui 2013								
Dacarbazin + Endostar	56	53 ¹ (17-76) ²	34 (61)	22 (39)	k.A. ¹⁴	k.A. ¹⁴	47 (84)	9 (16)
Dacarbazin + Placebo	54	54 ¹ (22-84) ²	28 (52)	26 (48)			41 (76)	13 (24)
Robert 2013								
Dacarbazin + Selumetinib	45	57 ¹ (48-69) ²	22 (49)	23 (51)	20 (44) ⁶	25 (56) ⁶	37 (82) ¹⁵	8 (18) ¹⁵
Dacarbazin + Placebo	46	52 ¹ (40-65) ²	28 (61)	18 (39)	25 (54) ⁶	21 (46) ⁶	34 (74) ¹⁵	12 (26) ¹⁵
Flaherty 2012 (METRIC)								
Trametinib	214	55 ¹ (23-85) ²	120 (56)	94 (44)	71 (33) ⁴	143 (67) ⁴	136 (64)	78 (36)
Chemotherapie	108	54 ¹ (21-77) ²	53 (49)	55 (51)	38 (35) ⁴	70 (65) ⁴	69 (64)	39 (36)
Hauschild 2012 (BREAK-3)								
Dabrafenib	187	53,0 ¹ (22-93) ²	112 (60)	75 (40)	181 (97) ⁵	6 (3) ⁵	124 (66)	62 (33)
Dacarbazin	63	50,0 ¹ (21-82) ²	37 (59)	26 (41)	62 (98) ⁵	1 (2) ⁵	44 (70)	16 (25)
Hersh 2012								
nab-Paclitaxel	264	k.A.	66%	44%	0 ⁴	529 (100) ⁴	71%	29%
Dacarbazin	265							
Chapman 2011 (BRIM-3)								
Vemurafenib	337	56 ¹ (21-86) ²	200 (59)	137 (41)	k.A.	k.A.	229 (68)	108 (32)
Dacarbazin	338	52 ¹ (17-86) ²	181 (54)	157 (46)			130 (68)	108 (32)
O'Day 2011								
Dacarbazin + Intetumumab	32	60 ¹ (52-66) ²	18 (56)	14 (44)	18 (60) ⁶	14 (40) ⁶	20 (63)	12 (37)
Dacarbazin + Placebo	32	64 ¹ (56-74) ²	18 (56)	14 (44)	11 (37) ⁶	21 (63) ⁶	24 (75)	8 (25)
Intetumumab (10 mg/kg)	33	61 ¹ (54-71) ²	26 (79)	7 (21)	17 (53) ⁶	16 (47) ⁶ 1	18 (55)	15 (45)
Intetumumab (5 mg/kg)	32	69 ¹ (60-74) ²	24 (75)	8 (25)	11 (37) ⁶	21 (63) ⁶	20 (63)	12 (37)
Patel 2011								
Temozolomid	429	276 (64) ⁸	250 (58)	179 (42)	0	859 (100) ⁹	302 (70)	127 (30)
Dacarbazin	430	261 (61) ⁸	253 (59)	177 (41)			294 (68)	136 (32)

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht		Frühere Therapien		Performance Status (ECOG)	
			Männlich (%)	Weiblich (%)	Ja (%)	Nein (%)	0 (%)	≥1 (%)
Robert 2011								
Dacarbazin + Ipilimumab	250	57,5 ¹	152 (61)	98 (39)	66 (26) ⁷	184 (74) ⁷	177 (71)	73 (29)
Dacarbazin + Placebo	252	56,4 ¹	149 (59)	103 (41)	67 (27) ⁷	185 (74) ⁷	179 (71)	73 (29)
Kefford 2010								
Dacarbazin + Bosentan	40	62 ± 12 ³	28 (70)	12 (30)	9 (24) ¹⁰	31 (76) ¹⁰	27 (68)	13 (42)
Dacarbazin + Placebo	40	58 ± 15 ³	22 (55)	18 (45)	9 (24) ¹⁰	31 (76) ¹⁰	29 (73)	11 (27)
McDermott 2008								
Dacarbazin + Sorafenib	51	55 ¹ (31-82) ²	38 (75)	13 (26)	20 (40)	31 (60)	31 (61)	20 (39)
Dacarbazin + Placebo	50	60 ¹ (18-88) ²	33 (66)	17 (34)	23 (46)	27 (54)	31 (62)	19 (38)
Bedikian 2006								
Oblimersen + Dacarbazin	386	59 ¹ (17-93) ²	--- (61)	--- (39)	156 (40) ¹¹	230 (60) ¹¹	356 (96) ¹²	27 (8) ¹³
Dacarbazin	385	60 ¹ (16-89) ²	--- (66)	--- (34)	142 (37) ¹¹	243 (63) ¹¹	353 (92) ¹²	29 (8) ¹³

¹ = Median; ² = (Minimum-Maximum); ³ Mean ± SD; ⁴ = Einschlusskriterium "ohne Chemotherapie-Vorbehandlung"; ⁵ = jegliche Therapie (Immuntherapie, Radiotherapie, adjuvante biologische Therapie, adjuvante Chemotherapie); ⁶ = systemische Krebstherapie; ⁷ = frühere adjuvante Therapie; ⁸ = <65 Jahre; ⁹ = frühere Chemo- und Zytokin-Therapie; ¹⁰ = jegliche Vortherapie; ¹¹ = Immun- und Zytokin-Therapie; ¹² = ECOG Performance Status 0-1; ¹³ = ECOG Performance Status ≥2; ¹⁴ Vorbehandlung mit Chemotherapie definiert als wesentliches Ausschlusskriterium; ¹⁵ WHO Performance Status.
k.A. = keine Angaben.

Studie Gruppe	N	Tumor Stadium			Metastasierung			LDH	
		III (%)	IV (%)	IIIc/n.r. M0 (%)	M1a (%)	M1b (%)	M1c (%)	>ULN (%)	≤ULN (%)
Cui 2013									
Dacarbazin + Endostar	56	0	56 (100)	0	19 (34)	25 (45)	12 (21)	11 (20)	45 (80) ⁴
Dacarbazin + Placebo	54	1 (2)	53 (98)	1 (2)	15 (28)	18 (33)	20 (37)	16 (30)	38 (70) ⁴
Robert 2013									
Dacarbazin + Selumetinib	45	k.A.	43 (96)	k.A.	6 (13)	9 (20)	28 (62)	15 (33)	30 (66)
Dacarbazin + Placebo	46		45 (98)		7 (15)	9 (20)	29 (63)	12 (26)	34 (74)

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

Studie Gruppe	N	Tumor Stadium		Metastasierung			LDH		
		III (%)	IV (%)	IIIc/n.r. M0 (%)	M1a (%)	M1b (%)	M1c (%)	>ULN (%)	≤ULN (%)
Flaherty 2012 (METRIC)									
Trametinib	214	10 (5)	203 (95)	180 (96) ³	24 (11)	35 (16)	144 (67)	77 (36)	42 (39)
Chemotherapie	108	8 (5)	100 (95)	59 (94) ³	15 (14)	22 (20)	63 (58)	134 (63)	66 (61)
Hauschild 2012 (BREAK-3)									
Dabrafenib	187	7 (4)	180 (96)	6 (3) ²	23 (12)	34 (18)	124 (66)	119 (64)	43 (68)
Dacarbazin	63	4 (6)	59 (94)	1 (2) ²	10 (16)	12 (19)	40 (63)	67 (36)	19 (30)
Hersh 2012									
nab-Paclitaxel	264	0 ¹	100% ¹	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Dacarbazin	265								
Chapman 2011 (BRIM-3)									
Vemurafenib	337	20 (6)	317 (94)	20 (6) ³	34 (10)	62 (18)	221 (66)	195 (58)	142 (42)
Dacarbazin	338	13 (4)	325 (96)	13 (4) ³	40 (12)	65 (19)	220 (65)	196 (58)	142 (42)
O'Day 2011									
Dacarbazin + Intetumumab	32				4 (13)	9 (28)	18 (56)	13 (41)	19 (59)
Dacarbazin + Placebo	32				2 (6)	8 (25)	22 (69)	13 (41)	19 (59)
Intetumumab (10 mg/kg)	33	0 ¹	100% ¹	k.A.	4 (12)	9 (27)	20 (61)	11 (33)	22 (66)
Intetumumab (5 mg/kg)	33				6 (19)	7 (22)	19 (59)	13 (41)	20 (59)
Patel 2011									
Temozolomid	429	0 ¹	100% ¹	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	134 (31)	295 (69)
Dacarbazin	430							146 (34)	284 (66)
Robert 2011									
Dacarbazin + Ipilimumab	250	k.A.	k.A.	6 (2) ²	37 (15)	64 (26)	143 (57)	93 (37)	157 (63)
Dacarbazin + Placebo	252			8 (3) ²	43 (17)	62 (25)	139 (55)	110 (44)	140 (56)
Kefford 2010									
Dacarbazin + Bosentan	40	0 ¹	100% ¹	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	14 (35)	26 (65)
Dacarbazin + Placebo	40							15 (37)	25 (63)
McDermott 2008									
Dacarbazin + Sorafenib	51	2 (4)	50 (96)	2 (4)	3 (6)	18 (35)	28 (55)	12 (24)	39 (76)
Dacarbazin + Placebo	50	1 (2)	49 (98)	1 (2)	7 (14)	17 (34)	25 (50)	17 (34)	33 (66)

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

Studie Gruppe	N	Tumor Stadium		Metastasierung			LDH		
		III (%)	IV (%)	IIIc/n.r. M0 (%)	M1a (%)	M1b (%)	M1c (%)	>ULN (%)	≤ULN (%)
Bedikian 2006									
Oblimersen + Dacarbazin	386			k.A.	k.A.	k.A.	k.A.		
Dacarbazin	385								

¹ = Einschlusskriterium war Stadium IV, keine weiteren Angaben verfügbar; ² = Stadium M0; ³ = Stadium IIIc; ⁴ definiert als normal

Tabelle 4-115: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, die zur Validierung des Surrogatendpunktes PFS herangezogen wurden

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
Cui 2013	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
Robert 2013	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
Flaherty 2012 (METRIC)	ja	ja	nein	nein	nein	nein	niedrig
Hauschild 2012 (BREAK-3)	ja	ja	nein	nein	nein	nein	niedrig
Hersh 2012	ja	ja	nein	nein	nein	nein	niedrig
Chapman 2011 (BRIM-3)	ja	ja	nein	nein	nein	nein	niedrig
O'Day 2011	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
Patel 2011	ja	ja	nein	nein	nein	nein	niedrig
Robert 2011	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
Kefford 2010	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
McDermott 2008	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
Bedikian 2006	ja	ja	nein	nein	nein	nein	niedrig

Tabelle 4-116: Matrix der relevanten Endpunkte in den eingeschlossenen RCT, die zur Validierung des Surrogatendpunktes PFS herangezogen wurden

Publikation / Studie	Gesamt- überleben	Progressions-freies Überleben
Cui 2013	ja	ja
Robert 2013	ja	ja
Flaherty 2012 / MEK114267 (METRIC)	ja	ja
Hauschild 2012 / BRF113683 (BREAK-3)	ja	ja
Hersh 2012	ja	ja
Chapman 2011 / BRIM-3	ja	ja
O'Day 2011	ja	ja
Patel 2011	ja	ja
Robert 2011	ja	ja
Kefford 2010	ja	ja
McDermott 2008	ja	ja
Bedikian 2006	ja	ja

Tabelle 4-117: Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben“ in RCT, die zur Validierung des Surrogatendpunktes PFS herangezogen wurden

Studie	Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben“
Cui 2013	Ko-primärer Endpunkt, die Operationalisierung des Wirksamkeitsendpunktes war definiert als das Zeitintervall (Monaten) zwischen der ersten verabreichten Studienmedikation und dem ersten Auftreten einer Krankheitsprogression oder Tod, je nachdem welches Ereignis früher eintrat. Die Analyse des Endpunktes erfolgte verblindet.
Robert 2013	Sekundärer Endpunkt, die Operationalisierung ist nicht eindeutig definiert.
Flaherty 2012 (METRIC)	Primärer Wirksamkeitsendpunkt für die randomisierte Studienphase, definiert als das Zeitintervall (in Monaten) zwischen Randomisierung und der frühesten dokumentierten radiologischen Progression oder Tod durch jegliche Ursache. Die Bewertung der Progression erfolgte unter Anwendung der RECIST v1.1 Kriterien. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte offen durch den Prüfarzt und unabhängig davon verblindet durch ein unabhängiges Datenreview-Komitee. Ergänzend wurde das progressionsfreie Überleben für die Crossover Population bestimmt. Patienten ohne Krankheitsprogression oder nicht-verstorbene Patienten zum Zeitpunkt der Datenanalyse wurden zum Datum des letzten adäquaten Assessments zensiert. Patienten ohne Assessment nach Randomisierung wurden auf das Randomisierungsdatum zensiert.
Hauschild 2012 (BREAK-3)	Primärer Wirksamkeitsendpunkt (PFS1) für die randomisierte Studienphase, definiert als das Zeitintervall (in Monaten) zwischen Randomisierung und dem frühesten Zeitpunkt einer Krankheitsprogression oder Tod durch jegliche Ursache. Die Bewertung der Progression erfolgte auf der Grundlage von radiographischen und photographischen Befunden durch den Prüfarzt unter Anwendung der RECIST v1.1 Kriterien. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte offen durch den Prüfarzt und unabhängig davon verblindet durch ein unabhängiges Datenreview-Komitee. Für den Endpunkt wurde eine zensierte und nicht-zensierte Analyse durchgeführt. Patienten ohne Krankheitsprogression wurden zum Termin der geplanten Studienvsiste (± 7 Tage) oder zum Termin der durchgeführten Studienvsiste zensiert, falls diese Studienvsiste ungeplant erfolgte. Die Analyse berücksichtigte die Subgruppen Patienten mit Progression und verstorbene Patienten, zensierte Patienten ohne follow-up und zensierte Patienten mit follow-up.
Hersh 2012	Primärer Wirksamkeitsendpunkt, basierend auf einer verblindeten Bewertung der Krankheitsprogression durch Auswertung von CT Bildern, die im Abstand von 8 Wochen aufgenommen wurden. Die Einstufung der Krankheitsprogression erfolgte unter Anwendung der RECIST v1.1 Kriterien. Die Analyse des primären Endpunktes erfolgte verblindet.
Chapman 2011 (BRIM-3)	Ko-primärer Wirksamkeitsendpunkt, definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt einer Krankheitsprogression oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem welches Ereignis früher eintrat. Für verstorbene Patienten, die bisher keine Krankheitsprogression aufwiesen, wurde das Datum des Todes als Progressionsereignis gewertet. Patienten die zum Zeitpunkt der abschließenden Analyse am Leben waren und keine Krankheitsprogression aufwiesen, wurden zum Zeitpunkt der letzten verwertbaren Tumorbeurteilung zensiert. Patienten ohne Tumorbeurteilung nach Randomisierung wurden auf den Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte zum Zeitpunkt der Interimsanalyse erfolgte durch ein unabhängiges Datenreview-Komitee.
O'Day 2011	Primärer Wirksamkeitsendpunkt, definiert als das Zeitintervall (in Monaten) zwischen Randomisierung und dem frühesten Auftreten einer dokumentierten Krankheitsprogression, einer dokumentierten symptomatische Verschlechterung oder Tod. Patienten ohne Progression wurden auf den Zeitpunkt der letzten adäquaten Beurteilung der Krankheitsprogression zensiert. Die Erhebung und die Analyse des Endpunktes erfolgten verblindet.

Studie	Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben“
Robert 2011	<p>Sekundärer Wirksamkeitsendpunkt, die Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgte durch Auswertung von radiologischen und photographischen Tumorbefunden die zur Baseline und nach 12 Wochen erhoben wurden sowie für Patienten ohne Krankheitsprogression erneut nach 16, 20, 24, 30, 36, 42 und 48 Wochen. Bei Patienten ohne Krankheitsprogression, die auch über die 48 Wochen hinaus in der Studie verblieben, wurden Auswertungen des Tumors im Abstand von 12 Wochen vorgenommen.</p> <p>Die Auswertung des primären Endpunktes progressionsfreies Überleben erfolgte durch ein unabhängiges, verblindetes Datenreview Komitee.</p>
Patel 2011	<p>Sekundärer Wirksamkeitsendpunkt, definiert als das Zeitintervall (in Monaten) zwischen Randomisierung und erster Krankheitsprogression oder Tod, je nachdem welches Ereignis früher eintrat. Radiologische Evaluationen der Erkrankung wurden alle 9 Wochen in beiden Behandlungsarmen vorgenommen und unter Berücksichtigung der WHO Kriterien ausgewertet. Objektive Tumorantworten wurden unter Berücksichtigung der RECIST v1.1 Kriterien bestimmt.</p> <p>Die Erhebung des Endpunktes erfolgte unverblindet. Die Publikation enthält keine weiteren Angaben ob die Analyse verblindet erfolgte.</p>
Kefford 2010	<p>Sekundärer Wirksamkeitsendpunkt, definiert als das Zeitintervall (in Monaten) zwischen Randomisierung und Krankheitsprogression oder Tod. Patienten die zum Zeitpunkt der Analyse am Leben waren und keine Progression aufwiesen wurden zur letzten auswertbaren Tumorbeurteilung oder dem Randomisierungsdatum zensiert, falls keine Tumorbeurteilungen nach Randomisierung vorliegen.</p> <p>Die Erhebung des Endpunktes und die Analyse erfolgte verbindet.</p>
McDermott 2008	<p>Primärer Wirksamkeitsendpunkt, definiert als das Zeitintervall (in Monaten) zwischen Randomisierung und einer objektiven Tumorprogression oder Tod. Tumorbeurteilungen wurden zur Baseline und im Abstand von 6 Wochen bis zum Ende der Behandlungsphase vorgenommen, sofern angezeigt. Eine Krankheitsprogression wurde bestimmt unter Berücksichtigung von modifizierten RECIST v1.1 Kriterien.</p> <p>Die Analyse des Endpunktes erfolgte verblindet. Alle radiographischen Befunde und Prüfarzt basierte Auswertungen wurden einem unabhängigen Datenreview Komitee verblindet zur Auswertung übergeben. Alle radiographischen Befunde wurden von mindestens zwei unabhängigen Reviewern bewertet, ein weiterer unabhängiger und verblindeter Onkologie integrierte die Ergebnisse anschließend mit den Ergebnissen der Auswertung durch den Prüfarzt, um eine objektive Antwort zu erhalten.</p>
Bedikian 2006	<p>Sekundärer Endpunkt, die Operationalisierung des sekundären Wirksamkeitsendpunktes progressionsfreies Überleben ist nicht eindeutig definiert. Zielläsionen werden im Verlauf der Studie regelmäßig im Abstand von zwei Behandlungszyklen mittels radiologischer Verfahren und dem Prüfarzt untersucht. Nach Beendigung der Studienmedikation wurden die Patienten durch den Prüfarzt und mittels radiologischer Verfahren im Abstand von 2 Monaten für mindestens 24 Monate ab Randomisierung oder bis zur Krankheitsprogression untersucht. Patienten ohne Krankheitsprogression zum Auswertzeitpunkt wurden zensiert. Progression war definiert als ein Anstieg des größten Durchmessers der Targetläsionen um $\geq 20\%$ im Vergleich zu m geringsten Messwert seit der Baseline.</p> <p>Die Analyse des Endpunktes erfolgte verblindet. Für alle Tumorantworten war eine Bestätigung durch eine zweite, unabhängige Auswertung erforderlich, die innerhalb eines Minimums von 3 Wochen erhoben werden musste. Alle radiologischen Befunde wurden durch ein unabhängiges, verblindetes Review-Komitee ausgewertet.</p>

Tabelle 4-118: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Progressionsfreies Überleben“ in RCT, die zur Validierung des Surrogatendpunktes PFS herangezogen wurden

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Cui 2013	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Robert 2013	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Flaherty 2012 (METRIC)	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig
Hauschild 2012 (BREAK-3)	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig
Hersh 2012	niedrig	nein	unklar	nein	nein	niedrig
Chapman 2011 (BRIM-3)	niedrig	nein	nein	nein	nein	hoch
O'Day 2011	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Patel 2011	niedrig	nein	ja	nein	ja	hoch
Robert 2011	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Kefford 2010	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
McDermott 2008	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Bedikian 2006	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig

Tabelle 4-119: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“

Studie	Operationalisierung von „Gesamtüberleben“
Cui 2013	Ko-primärer Wirksamkeitsendpunkt, definiert als das Zeitintervall zwischen der ersten verabreichten Studienmedikation und Tod jeglicher Ursache.
Robert 2013	Primärer Wirksamkeitsendpunkt, definiert als das Zeitintervall (in Monaten) zwischen Randomisierung in die Studie und Tod jeglicher Ursache.
Flaherty 2012 (METRIC)	Sekundärer Wirksamkeitsendpunkt, definiert als das Zeitintervall (in Monaten) zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache. Für Patienten die nicht im Verlauf der Studie verstarben, wurde der Endpunkt zum Datum der letzten Studienvisite zensiert. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte offen und berücksichtigte alle Todesfälle im Verlauf der Studie inklusive Todesfälle die im Verlauf des Crossover Zeitraums auftraten.
Hauschild 2012 (BREAK-3)	Sekundärer Wirksamkeitsendpunkt, definiert als das Zeitintervall (in Monaten) zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache. Für Patienten die nicht im Verlauf der Studie verstarben, wurde der Endpunkt zum Datum der letzten durchgeführten Studienvisite zensiert. Der Endpunkt Gesamtüberleben berücksichtigte alle Todesfälle im Verlauf der Studie inklusive Todesfälle die im Verlauf des Crossover Zeitraums auftraten. Die Analyse des Dacarbazin-Behandlungsarmes berücksichtigte auch Crossover Patienten mit Dabrafenib als Zweitlinientherapie.
Hersh 2012	Sekundärer Wirksamkeitsendpunkt. Die Analyse des Endpunktes wurde als Interimsanalyse und erfolgte, zum Zeitpunkt der Analyse des primären Endpunktes progressionsfreies Überleben.
Chapman 2011 (BRIM-3)	Ko-primärer Wirksamkeitsendpunkt, definiert als das Zeitintervall (in Monaten) zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache. Patienten, die zum Zeitpunkt der abschließenden Analyse noch am Leben waren, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt vor der Analyse, an welchem der Patienten nachweislich am Leben war, zensiert. Hierfür wurde der Zeitpunkt des letzten Kontaktes oder der letzten Tumorbegutachtung herangezogen. Die Gesamtüberlebenszeit der Patienten, für die keine Überlebensdaten nach Behandlungsbeginn vorlagen, wurde auf den Zeitpunkt des Randomisierung zensiert. Der Endpunkt Gesamtüberleben berücksichtigte zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts am 30. Dezember 2010 keine Crossover Patienten. In späteren Analysen des Endpunktes Gesamtüberleben (31. März 2011, 3. Oktober 2011) wurden 38 bzw. 43 Crossover Patienten mit Vemurafenib als Zweitlinientherapie in der Analyse des Dacarbazin-Behandlungsarm berücksichtigt.
O'Day 2011	Sekundärer Wirksamkeitsendpunkt, definiert als Zeitintervall (in Monaten) zwischen Randomisierung und Tod. Patienten die nicht im Verlauf der Studie verstarben, wurden auf den Zeitpunkt des letzten Studienkontakts zensiert. Patienten wurden weiterhin alle 3 Monate bis zum Tod, Loss to follow-up, Beendigung der Studienteilnahme oder dem Ende der auf 2 Jahre geplanten Follow-Up Periode, beobachtet. Die Berücksichtigung des Crossover Zeitraums bei der Analyse des Endpunkts ist unklar.
Patel 2011	Primärer Wirksamkeitsendpunkt, definiert als Zeitintervall (in Monaten) zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache.
Robert 2011	Primärer Wirksamkeitsendpunkt, die Operationalisierung ist nicht eindeutig definiert. Die Publikation enthält eine zensierte und eine nicht-zensierte Auswertung des Endpunktes.
Kefford 2010	Sekundärer Endpunkt, definiert als das Zeitintervall (in Monaten) zwischen Randomisierung und Tod jeglicher Ursache.
McDermott 2008	Sekundärer Wirksamkeitsendpunkt, definiert als Zeitintervall (in Monaten) zwischen Randomisierung und Tod.
Bedikian 2006	Primärer Wirksamkeitsendpunkt, definiert als das Zeitintervall (in Monaten) zwischen Randomisierung und Tod.

Tabelle 4-120: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtüberleben“ in RCT, die zur Validierung des Surrogatendpunktes PFS herangezogen wurden

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Cui 2013	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Robert 2013	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Flaherty 2012 (METRIC)	niedrig	nein	ja	nein	ja	hoch
Hauschild 2012 (BREAK-3)	niedrig	nein	ja	nein	ja	hoch
Hersh 2012	niedrig	nein	unklar	unklar	nein	niedrig
Chapman 2011 (BRIM-3) ¹	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig
Chapman 2011 (BRIM-3) ²	niedrig	nein	ja	nein	ja	hoch
O'Day 2011	niedrig	ja	ja	nein	ja	hoch
Patel 2011	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig
Robert 2011	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Kefford 2010	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
McDermott 2008	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Bedikian 2006	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig

¹ klinischer Datenschnitt zum 30. 12. 2010; ² klinischer Datenschnitt zum 30. 03. 2011 und später

Für die Studie Chapman 2011 (BRIM-3) liegen somit OS-Daten mit unterschiedlichem Verzerrungspotenzial vor. In der Originalpublikation (mit Datenschnitt 30. Oktober 2010) lag noch kein Crossover vor. Bei den späteren Datenschnitten handelt es sich zwar um „reifere“ OS-Daten, allerdings sind diese durch den größer werdenden Anteil von Crossover-Patienten mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet. Im Folgenden werden daher nur die Daten mit niedrigem Verzerrungspotenzial aus der Originalpublikation berücksichtigt.

4.5.4.5 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Im Folgenden sind die in den Publikationen genannten Daten, die für die Korrelationsanalyse benutzt wurden, zusammengestellt:

Tabelle 4-121: Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben“ und „Gesamtüberleben“ aus Publikationen, die zur Validierung des Surrogatendpunktes PFS herangezogen wurden

Publikation/ Studie	Anzahl Patienten (ITT)		Phase	Crossover Rate	PFS		OS	
	Prüfsu bstanz	Kontrolle			HR	95% KI für HR	HR	95% KI für HR
Cui 2013	56	54	2	0%	0,578	(0,376; 0,890)	0,522	(0,331; 0,823)
Robert 2013	45	46	2	0%	0,63	(0,47; 0,84) ^a	0,93	(0,67; 1,28) ^a
Flaherty 2012 / MEK114267 (METRIC)	214	108	3	47%	0,45	(0,33; 0,63)	0,54	(0,32; 0,92)
Hauschild 2012 / BRF113683 (BREAK-3)	187	63	3	44%	0,30	(0,18; 0,51)	0,61	(0,25; 1,48)
Hersh 2012	264	265	3	0%	0,792	(0,631; 0,992) ^b	0,831	(0,578; 1,196) ^c
Chapman ^d 2011/ BRIM-3	336	336	3	0%	0,26	(0,20; 0,33)	0,37	(0,26; 0,55)
O'Day ^e 2011 / Intetumumab 10	33	32	2	63%	1,25	(0,73; 2,14)	0,61	(0,35; 1,07)
O'Day 2011 / Intetumumab 5	32	32	2	63%	1,7	(0,99; 2,93)	0,97	(0,56; 1,68)
O'Day 2011 / DTIC + Intetumumab 10	32	32	2	63%	0,79	(0,46; 1,37)	0,78	(0,45; 1,33)
Patel 2011	429	430	3	0%	0,92	(0,80; 1,06)	1	(0,86; 1,17)
Robert 2011	250	252	3	0%	0,76	(0,63; 0,93)	0,72	(0,59; 0,87)
Kefford 2010	40	40	2	0%	1,064	(0,664; 1,704)	1,044	(0,584; 1,865)
McDermott 2008	51	50	2	0%	0,665	(0,428; 1,034)	1,022	(0,645; 1,617)
Bedikian 2006	386	385	3	0%	0,75	(0,63; 0,88)	0,87	(0,75; 1,01)

^a 80% Konfidenzintervall; ^b 95,1% Konfidenzintervall; ^c 99,9% Konfidenzintervall

^d Bei der Definition der ITT Population für die OS bzw. PFS Auswertung wurden unterschiedliche Kriterien zugrunde gelegt. In die OS Auswertung wurden Patienten (Prüfsubstanz: n=336/Kontrolle: n=336) eingeschlossen die mindestens 2 Wochen vor dem Cut-off Datum randomisiert wurden, während Patienten die in die Auswertung des PFS eingeschlossen wurden (Prüfsubstanz: n=275/Kontrolle: n=274) mindestens 9 Wochen vor dem Cut-off Datum randomisiert worden sein mussten.

^e Bei dieser Publikation werden 3 Vergleiche von Intetumumab zu DTIC berichtet. Es handelt sich um eine vierarmige Studie mit den Behandlungsarmen Intetumumab 10 mg/kg, Intetumumab 5 mg/kg, DTIC+ Intetumumab 10mg/kg, DTIC.

Darüber hinaus wurden noch folgende Daten für weiterführende Korrelationsanalysen verwendet:

Tabelle 4-122: Zusätzliche Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben“ und „Gesamtüberleben“ aus Quellen, die über die Publikationen hinausgehen – für Studien, die zur Validierung des Surrogatendpunktes PFS herangezogen wurden

Studie	Quelle	Zusätzliche Angaben	Anzahl Patienten		PFS		OS	
			Prüfsu- bstanz	Kontrolle	HR	95% KI für HR	HR	95% KI für HR
Hauschild 2012 (BREAK-3)	(⁷⁹ Latimer et al. 2013)	Datenschnitt 25. Juni 2012 Median follow-up: 10,5 Monate Crossover Rate: 56% ITT Analyse für PFS RPSFTM "treatment group" für OS	187	63	0,37	(0,23; 0,57)	0,52	(0,17; 1,61)
Flaherty 2012 (METRIC)	(¹⁰⁵ Abrams et al. 2013)	Datenschnitt 26 Oktober 2011 PEP Analyse Median follow up: 4,9 Monate Crossover Rate: 49,5% PEP Analyse für PFS RPSFTM "treatment group" für OS	178	95	0,44	(0,31; 0,64)	0,45	(0,23; 0,87)
PEP: Primary Efficacy Population, eine Subpopulation der ITT, die nur Patienten mit BRAF-V600E Mutation positivem Melanom ohne Vorgeschichte mit Hirnmetastasen umfasst								

Im Folgenden ist der Zusammenhang zwischen den Behandlungseffektschätzern für PFS und OS grafisch dargestellt – hierbei wird jeder Vergleich zwischen Prüfsubstanz und DTIC durch einen Kreis, dessen Größe proportional zur Fallzahl des Vergleichs ist, dargestellt – entsprechend der verwendeten Fallzahl-Gewichtungsstrategie.

Nach Anzahl der Patienten gewichtete lineare Regression der logarithmierten Hazard Ratios

$$\ln(\text{HR}(\text{OS})) = 0,63321 \cdot \ln(\text{HR}(\text{PFS})) - 0,03090$$

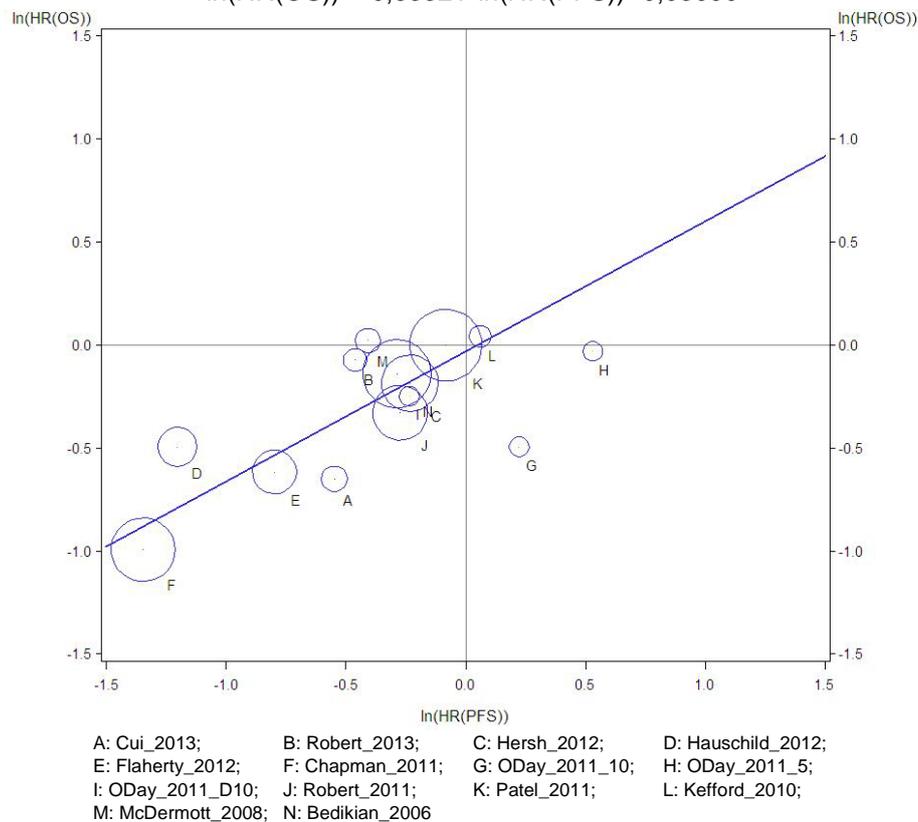
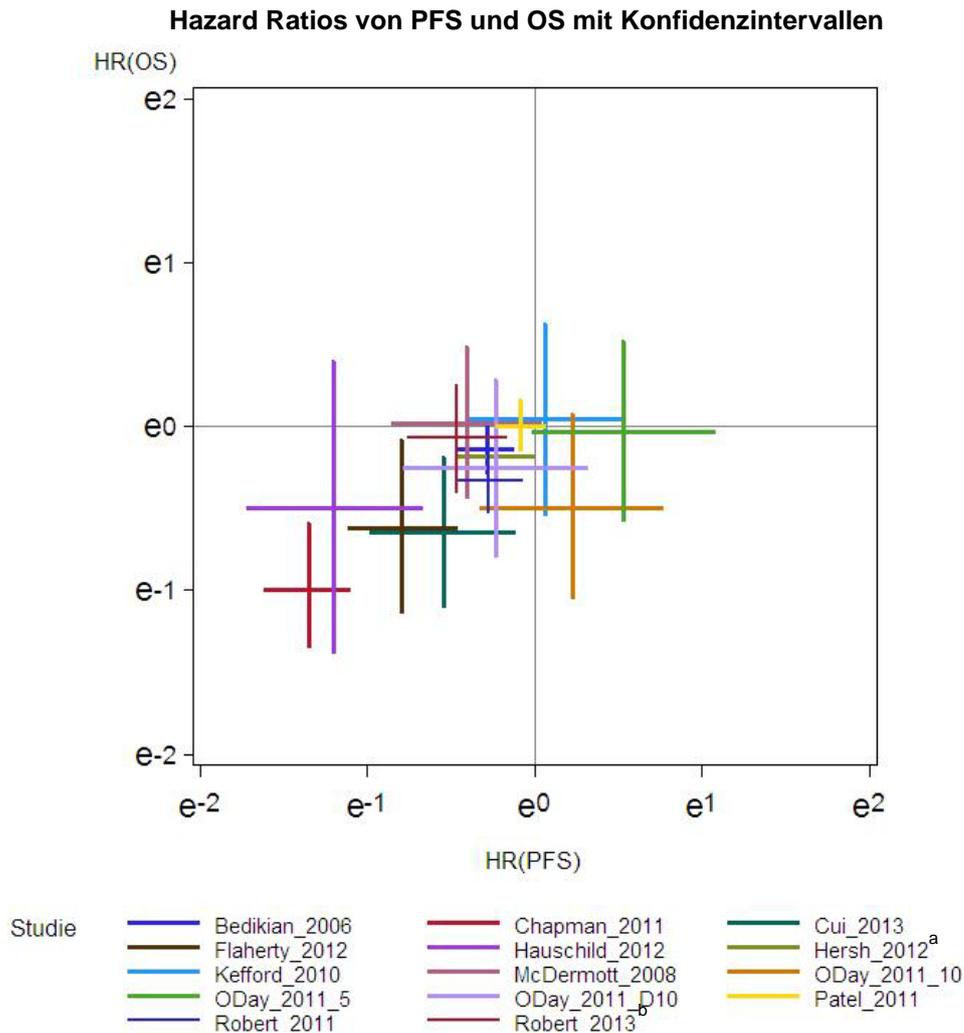


Abbildung 4-27: Zusammenhang zwischen den logarithmierten Behandlungseffektschätzern für PFS und OS – alle relevanten randomisierten, kontrollierten Studien für die Validierung des Surrogatendpunktes PFS, Gewichtung proportional zur Fallzahl

Die Abbildung zeigt, dass die in den Studien beobachteten Behandlungseffekte für PFS und OS grundsätzlich stark korreliert sind.

In der folgenden Abbildung wird die Unsicherheit der Behandlungseffektschätzer dargestellt, in dem – pro Vergleich – die Konfidenzintervalle für die HRs für PFS und OS angegeben werden – entsprechend der verwendeten Fixed-Effekt-Gewichtungsstrategie.



^a PFS: 95,1% Konfidenzintervall, OS: 99,9% Konfidenzintervall; ^b 80% Konfidenzintervall

Abbildung 4-28: Zusammenhang zwischen den Behandlungseffektschätzern für PFS und OS – alle relevanten randomisierten, kontrollierten Studien für die Validierung des Surrogatendpunktes PFS, Gewichtung gemäß Breite der Konfidenzintervalle

Die Abbildung zeigt, dass insbesondere für Studien mit hoher Präzision der Effektschätzer die beobachteten Behandlungseffekte für PFS und OS stark korreliert sind.

Tabelle 4-123: Ergebnisse der metaanalytischen Korrelationsanalysen – auf Basis der Daten aus den 12 Primärpublikationen (14 Wertepaare)

Zugrundeliegende Publikationen	Patientenanzahl	Gewichtung	R ^a	95% KI für R	
				Untere Grenze	Obere Grenze
Cui 2013 Robert 2013 Flaherty 2012 Hauschild 2012 Hersh 2012 Chapman 2011 O'Day 2011 ^b Patel 2011 Robert 2011 Kefford 2010 McDermott 2008 Bedikian2006	4416	Fallzahl	0,89	0,68	0,97
		Fixed Effect	0,85	0,59	0,95
		Random Effect	0,71	0,29	0,90
^a gewichteter Korrelationskoeffizient ^b Bei dieser Publikation werden 3 Vergleiche von Intetumumab zu DTIC berichtet. Es handelt sich um eine vierarmige Studie mit den Behandlungsarmen Intetumumab 10 mg/kg, Intetumumab 5 mg/kg, DTIC+ Intetumumab 10mg/kg, DTIC.					

Es gibt eine starke Korrelation zwischen den Behandlungseffekten bei PFS und bei OS – unabhängig von der gewählten Gewichtung. Die gewichteten Korrelationskoeffizienten liegen zwischen 0,71 (95% KI: (0,29; 0,90)) für Gewichte aus einem Random Effects model – und 0,89 (95% KI: (0,68; 0,97)) für Gewichte auf Basis der Fallzahl.

Sensitivitätsanalyse: Beschränkung auf Phase 3-Studien

Die durchgeführte und oben beschriebene Korrelationsanalyse beinhaltet insgesamt 5 Phase-II-Studien (Cui 2013, Robert 2013, O'Day 2011, McDermott 2008, Kefford 2010), die in der folgenden Sensitivitätsanalyse ausgeschlossen wurden. Der Ausschluss dieser Studien erfolgte aufgrund der Überlegung, dass es sich hierbei um Studien mit geringer Fallzahl (<130 Patienten) und mit geringer Aussagekraft handelt.

Tabelle 4-124: Ergebnisse weiterer metaanalytischer Korrelationsanalysen – Selektion von Phase III-Studien

Szenario	Zugrundeliegende Publikationen	Patientenzahl	Gewichtung	R ^a	95% KI für R	
					Untere Grenze	Obere Grenze
Nur Phase 3 Studien	Flaherty 2012 Hauschild 2012 Hersh 2012 Chapman 2011 Patel 2011 Robert 2011 Bedikian2006	3905	Fallzahl	0,95	0,67	0,99
			Fixed Effect	0,95	0,71	0,99
			Random Effect	0,91	0,51	0,99
^a Gewichteter Korrelationskoeffizient						

Die Korrelationsanalyse beruhte somit auf insgesamt 7 (von ursprünglich 14) Wertepaaren zu den HRs für PFS und OS. Der zugehörige Anteil der berücksichtigten Patienten lag bei 88% (3905 der 4416 Patienten in den 12 Studien). Die gewichteten Korrelationskoeffizienten lagen hier zwischen 0,91 (Gewichtung gemäß Random effect model) und 0,95 (Gewichtung proportional zur Fallzahl); die unteren Grenzen der zugehörigen 95%-Konfidenzintervalle variierten von 0,51 (Gewichtung gemäß Random effect model) bis 0,71 (Gewichtung gemäß Fixed effect model).

Sensitivitätsanalysen: Crossover

Die oben beschriebene Korrelationsanalyse auf Basis aller relevanten Studien beinhaltet insgesamt drei Studien (⁵Hauschild et al. 2012; ⁴Flaherty et al. 2012; ⁸O'Day et al. 2011) bei denen bei Tumorprogression von Patienten, die zum Kontrollarm randomisiert waren, ein Crossover zum Prüfsubstanz-Arm möglich war. Bei der Studie von O'Day handelt sich um eine vierarmige Studie mit den Behandlungsrmen Intetumumab 10 mg/kg, Intetumumab 5 mg/kg, DTIC+ Intetumumab 10mg/kg, DTIC. Im Rahmen der durchgeführten Korrelations-Metaanalyse ging diese Studie – wie oben beschrieben – mit drei Vergleichen (Intetumumab 10 mg/kg vs. DTIC, Intetumumab 5 mg/kg vs. DTIC, DTIC + Intetumumab 10 mg/kg vs. DTIC) ein. Der Anteil der Kontroll-Patienten, die vom Crossover Gebrauch gemacht haben, lag in diesen Studien mit Crossover bei 44% (⁵Hauschild et al. 2012), 47% (⁴Flaherty et al. 2012) 63% (⁸O'Day et al. 2011). Die Anwendung des ITT-Prinzips führt hierbei bekanntermaßen zu einer Verzerrung des OS-Effektschätzers. Da diese Verzerrung die Korrelationsanalyse beeinflusst, wurden 3 Strategien angewendet, die den Verzerrungsaspekt adressieren.

Bei der ersten Strategie wurden nur die 9 (von 12) Publikationen berücksichtigt, bei denen kein Crossover vorlag. Die gewichteten Korrelationskoeffizienten lagen hier zwischen 0,88 (Gewichtung gemäß Random effect model) und 0,96 (Gewichtung proportional zur Fallzahl);

die unteren Grenzen der zugehörigen 95%-Konfidenzintervalle variierten von 0,52 (Gewichtung gemäß Random effect model) bis 0,81 (Gewichtung proportional zur Fallzahl). Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-125 ausführlich dargestellt.

Tabelle 4-125: Ergebnisse weiterer metaanalytischer Sensitivitäts-Korrelationsanalysen zur Cross-over Thematik

Szenario	Zugrundeliegende Publikationen	Patientenzahl	Gewichtung	R ^a	95% KI für R	
					Untere Grenze	Obere Grenze
Studien ohne Crossover	Cui 2013 Robert 2013 Hersh 2012 Chapman 2011 Patel 2011 Robert 2011 Kefford 2010 McDermott 2008 Bedikian2006	3715	Fallzahl	0,96	0,81	0,99
			Fixed Effect	0,93	0,70	0,99
			Random Effect	0,88	0,52	0,97
Studien ohne Crossover und Studien mit Crossover Rate <50%	Cui 2013 Robert 2013 Flaherty 2012 Hauschild 2012 Hersh 2012 Chapman 2011 Patel 2011 Robert 2011 Kefford 2010 McDermott 2008 Bedikian2006	4287	Fallzahl	0,93	0,74	0,98
			Fixed Effect	0,92	0,71	0,98
			Random Effect	0,85	0,51	0,96
Studien ohne Crossover und Studien mit Crossover und Crossover Adjustierung gem. RPSFTM	Cui 2013 Robert 2013 Flaherty 2012 ^b Hauschild 2012 ^c Hersh 2012 Chapman 2011 Robert 2011 Patel 2011 Kefford 2010 McDermott 2008 Bedikian2006	4238	Fallzahl	0,95	0,83	0,99
			Fixed Effect	0,93	0,76	0,98
			Random Effect	0,89	0,63	0,97

^a gewichteter Korrelationskoeffizient
^b Daten zur RPSFTM Adjustierung gem. (¹⁰⁵Abrams et al. 2013)
^c Daten zur RPSFTM Adjustierung gem. (⁷⁹Latimer et al. 2013)

Bei der zweiten Strategie wurde der Kreis der in die Korrelationsanalyse eingeschlossenen Studien um die Studien erweitert, deren Crossover-Anteil unterhalb von 50% lag; s. dazu auch (⁶⁹Zhang et al. 2013). Somit wurde lediglich die Studie von O'Day 2011 (mit den drei Vergleichen Intetumumab 10 mg/kg vs. DTIC, Intetumumab 5 mg/kg vs. DTIC, DTIC +

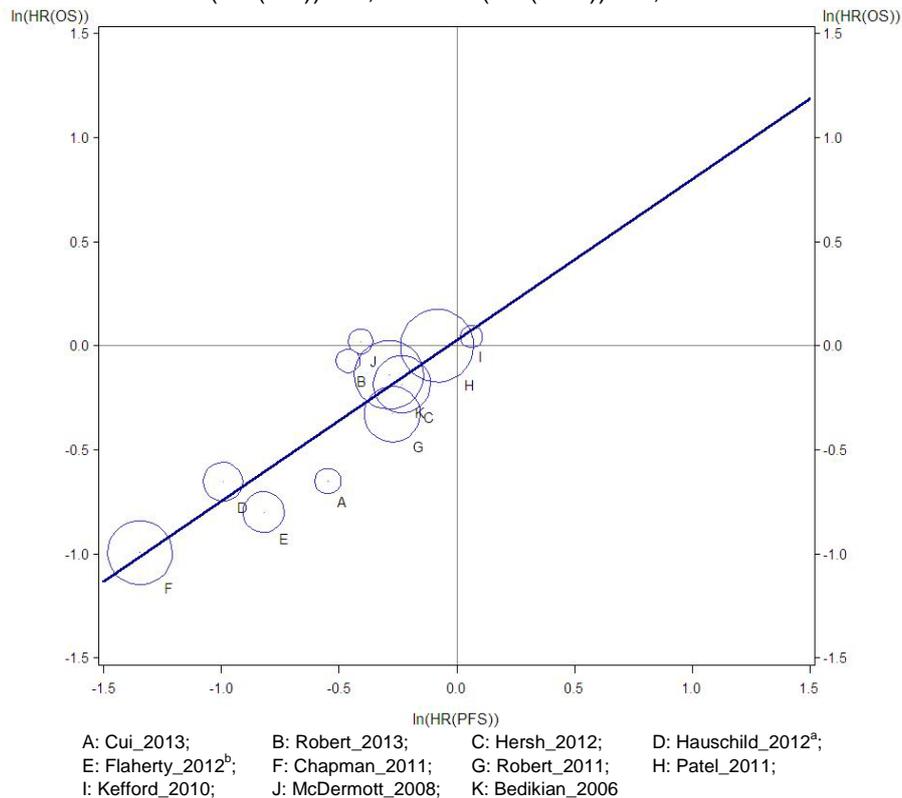
Intetumumab 10 mg/kg vs. DTIC) ausgeschlossen. Die Korrelationsanalyse beruhte somit auf insgesamt 11 (von ursprünglich 14) Wertepaaren zu den HRs für PFS und OS. Der zugehörige Anteil der berücksichtigten Patienten lag bei 97% (4287 der 4416 Patienten in den 11 Studien). Die gewichteten Korrelationskoeffizienten lagen hier zwischen 0,85 (Gewichtung gemäß Random effect model) und 0,93 (Gewichtung proportional zur Fallzahl); die unteren Grenzen der zugehörigen 95%-Konfidenzintervalle variierten von 0,51 (Gewichtung gemäß Random effect model) bis 0,96 (Gewichtung proportional zur Fallzahl). Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-125 ausführlich dargestellt.

In einem weiteren Szenario wurden Crossover-Adjustierungen für den OS-Effektschätzer angewandt. Dazu liegen für die BREAK-3-Studie (Primär-Publikation ⁽³⁾Hauschild et al. 2012) und für die METRIC-Studie (Primär-Publikation durch ⁽⁴⁾Flaherty et al. 2012) mittlerweile Daten für folgende Crossover-Adjustierungsverfahren vor: RPSFTM mit „Treatment group assumption“, RPSFTM mit „On treatment – observed assumption“, IPE (Iterative Parameter Estimation) mit „Treatment group assumption“, IPE mit „On treatment – observed assumption“; - s. dazu auch Tabelle 4-122 – für Studien, die zur Validierung des Surrogatendpunktes PFS herangezogen wurden“. Für das hier betrachtete Szenario wurde das Crossover-Adjustierungsverfahren RPSFTM mit „Treatment group assumption“ herangezogen. Dazu wurden für die BREAK-3-Studie die Daten des Datenschnitts vom 25. Juni 2012 sowie für die METRIC-Studie die Daten der Primary Efficacy Population (PEP) des Datenschnitts vom 26. Oktober 2011 herangezogen. Die anderen Crossover-Adjustierungsverfahren führten zu vergleichbaren Ergebnissen. Eine ausführliche Diskussion zu den Crossover-Adjustierungsverfahren findet sich in ⁽⁷¹⁾Morden et al. 2011) und ⁽⁵²⁾Latimer, Abrams 2013). Da für die Studie von O’Day 2011 keine Crossover-Adjustierungen für OS publiziert sind, wurde diese Studie bei diesem Szenario ausgeschlossen. Das Szenario basiert somit auf 11 von 12 der relevanten Publikationen und auf 11 von 14 der möglichen Wertepaare von HRs für PFS und OS. Bezüglich der Patientenzahl berücksichtigt dieses Szenario insgesamt 4238 der 4416 Patienten (96%) aus den 11 Publikationen.

Die gewichteten Korrelationskoeffizienten lagen hier zwischen 0,89 (Gewichtung gemäß Random effect model) und 0,95 (Gewichtung proportional zur Fallzahl); die unteren Grenzen der zugehörigen 95%-Konfidenzintervalle variierten von 0,63 (Gewichtung gemäß Random effect model) bis 0,83 (Gewichtung proportional zur Fallzahl). Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-108 ausführlich dargestellt. Die Abbildung 9 verdeutlicht für den letzten Fall die Korrelation.

Nach Anzahl der Patienten gewichtete lineare Regression der logarithmierten Hazard Ratios

$$\ln(\text{HR}(\text{OS})) = 0,77312 \cdot \ln(\text{HR}(\text{PFS})) + 0,02569$$



^a Daten zur RPSFTM Adjustierung gem. (⁷⁹Latimer et al. 2013)

^b Daten zur RPSFTM Adjustierung gem. (¹⁰⁵Abrams et al. 2013)

Abbildung 4-29: Zusammenhang zwischen den logarithmierten Behandlungseffektschätzern für PFS und OS – alle Studien ohne Crossover und Studien mit Crossover und Crossover-Adjustierung gemäß RPSFTM, Gewichtung proportional zur Fallzahl

Zusammenfassung zu den durchgeführten Korrelationsanalysen und der daraus abgeleiteten Validität des Surrogatendpunktes PFS

In einer Literaturrecherche wurden insgesamt 12 publizierte Studien identifiziert, bei denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt PFS als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt OS untersucht wurden. Diese randomisierten, klinischen Studien wurden bei Patientenkollektiven mit metastasiertem Melanom durchgeführt, bei denen die zweckmäßige Vergleichstherapie (Dacarbazin) die Therapie in der Kontrollgruppe darstellte. Die Studien mit insgesamt mehr als 4000 Melanom-Patienten stellten die Basis für Meta-Analysen dar, in denen die Korrelationen zwischen den Effekten auf den Surrogatendpunkt PFS und den Effekten auf den patientenrelevanten Endpunkt OS auf Studienebene untersucht wurden. Dabei wurden unterschiedliche Szenarien bezüglich der

Gewichtung der einzelnen Studienergebnisse, der Auswahl von Studien, sowie der Crossover-Thematik betrachtet.

Alle beobachteten Korrelationskoeffizienten liegen oberhalb von 0,71 und zeigen einen deutlichen und statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen den Behandlungseffekten für PFS und OS.

Hinsichtlich der 3 Vorgehensweisen bezüglich der Studiengewichtung zeigte sich, dass beim Random-Effect-Modell tendenziell niedrigere Korrelationen resultierten: Dies ist im Wesentlichen auf den Einfluss der O'Day 2011 – Studie zurückzuführen. Hierbei handelt es sich um eine kleine Phase-II-Studie mit 129 Patienten, in der der Effekt von Intetumumab in vier Behandlungsarmen untersucht wurde. Die zugehörigen Effektschätzer für PFS und OS unterscheiden sich überwiegend – im Vergleich zu den anderen Studien – deutlich. Durch die Random-Effect-Modell-Gewichtung erhält jeder Vergleich dieser Studie ein ähnlich großes Gewicht wie allen anderen Studien.

Der besondere Einfluss der O'Day_2011-Studie wird auch durch die weiteren Sensitivitätsanalysen deutlich: Sobald diese Studie von der Korrelationsanalyse ausgeschlossen wird, resultieren Korrelationskoeffizienten oberhalb von 0,85 mit unteren Grenzen des 95%-Konfidenzintervalls von mindestens 0,51.

Da ein Crossover-Design zu einer Verzerrung des OS-Effektschätzers bei Anwendung des ITT-Prinzips führt, ist eine adäquate Crossover-Adjustierung, wie z.B. durch die RPSFTM-Methodik, indiziert. Die Anwendung dieser Adjustierung führt zu Korrelationen oberhalb von 0,89 mit unteren Grenzen des 95%-Konfidenzintervalls von mindestens 0,63.

Somit konnte, ähnlich wie bei (¹⁰⁶Sidhu et al. 2013) und (¹⁰⁷Buyse et al. 2007), gezeigt werden, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für Korrelationsmaße ausreichend hoch sind und damit PFS als valider Surrogatendpunkt für OS bei Patienten mit metastasiertem Melanom angesehen werden kann. Die Validierung von PFS als Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben wurde zur Präsentation beim europäischen Krebskongress 2013 angenommen (¹⁰⁸Flaherty et al. 2013). Die belegte Validität von PFS als Surrogat für das Gesamtüberleben bedeutet, dass sich ein bei der Behandlung des metastasierten Melanoms erzielter Gewinn an progressionsfreier Zeit in einen Gewinn an Überlebenszeit übersetzt. Basierend auf den Ergebnissen der Analysen zur Validierung ergibt sich in Bezug auf das Gesamtüberleben eine Risikoreduktion um 55% (HR 0,45, s. Tabelle 4-107) mit Dabrafenib im Vergleich zu Dacarbazin.

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 Datenquellen auf.

Tabelle 4-126: Liste der eingeschlossenen Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Studienbezeichnung	Datenquellen Studienbericht/Publication	Identifier in ClinicalTrials.gov
aktivkontrolliert, Kontrollgruppe: Dacarbazin (ZVT)		
Hauschild 2012 / BRF113683 (BREAK-3)	(⁶² GlaxoSmithKline Group 2012; ⁵ Hauschild et al. 2012; ⁷¹ Morden et al. 2011)	(⁶¹ ClinicalTrials.gov 2010)
Flaherty 2012 / MEK114267 (METRIC) ^a	(¹⁰⁴ GlaxoSmithKline 2012; ⁴ Flaherty et al. 2012; ¹⁰⁵ Abrams et al. 2013)	(¹⁰⁹ ClinicalTrials.gov 2010)
Einarmig, Behandlung Dabrafenib		
BRF113929 (BREAK-MB)	(⁹⁴ Streit et al. 2012; ⁹³ Long et al. 2012)	(⁹⁵ ClinicalTrials.gov 2010)

a: Die METRIC-Studie ist keine Studie mit dem Wirkstoff Dabrafenib. Sie wurde lediglich für die Validierung des Surrogatendpunktes PFS verwendet. Da es sich um eine Studie des pharmazeutischen Unternehmers handelt, wurde sie in dieser Tabelle aufgenommen.

Tabelle 4-127: Liste der eingeschlossenen Studien von Dritten für die Validierung des Surrogatendpunktes PFS (sortiert nach Publikationsdatum)

Studienbezeichnung	Datenquellen (Publikation)
Prüfsubstanz + Dacarbazin vs. Placebo + Dacarbazin	
Cui 2013	(² Cui et al. 2013)
Robert 2013	(³ Robert et al. 2013)
Robert 2011	(¹⁰ Robert et al. 2011)
Kefford 2010	(¹¹ Kefford et al. 2010)
McDermott 2008	(¹² McDermott et al. 2008)
aktivkontrolliert, Kontrollgruppe: Dacarbazin (ZVT)	
Hersh 2012	(⁶ Hersh et al. 2012)
Chapman 2011 / (BRIM-3)	(⁷ Chapman et al. 2011; ⁸⁹ Roche Products Limited 2012; ⁹⁰ Gemeinsamer Bundesausschuß (G-BA) 2012)
O'Day 2011 ^c	(⁸ O'Day et al. 2011)
Patel 2011	(⁹ Patel et al. 2011)
Bedikian 2006	(¹³ Bedikian et al. 2006)

4.7 Referenzliste

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie in Modul 4 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

Referenzliste

1. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte 2013, *Schriftliche Stellungnahme zur Beratungsanfrage: Standardtherapie für Melanom-Patienten mit BRAF-V600-Mutation (Antragsdatum 16.07.2013)*. (eingesehen am 19-9-2013)
2. Cui, C., Mao, L., Chi, Z., Si, L., Sheng, X., Kong, Y., Li, S., Lian, B., Gu, K., Tao, M., Song, X., Lin, T., Ren, X., Qin, S., Guo, J. 2013, "A Phase II, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Trial of Endostar in Patients With Metastatic Melanoma", *Mol.Ther.*
3. Robert, C., Dummer, R., Gutzmer, R., Lorigan, P., Kim, K. B., Nyakas, M., Arance, A., Liskay, G., Schadendorf, D., Cantarini, M., Spencer, S., Middleton, M. R. 2013, "Selumetinib plus dacarbazine versus placebo plus dacarbazine as first-line treatment for BRAF-mutant metastatic melanoma: a phase 2 double-blind randomised study", *Lancet Oncol.*
4. Flaherty, K. T., Robert, C., Hersey, P., Nathan, P., Garbe, C., Milhem, M., Demidov, L. V., Hassel, J. C., Rutkowski, P., Mohr, P., Dummer, R., Trefzer, U., Larkin, J. M., Utikal, J., Dreno, B., Nyakas, M., Middleton, M. R., Becker, J. C., Casey, M., Sherman, L. J., Wu, F. S., Ouellet, D., Martin, A. M., Patel, K., Schadendorf, D. 2012, "Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma", *N.Engl.J.Med.*, vol. 367, no. 2, pp. 107-114.
5. Hauschild, A., Grob, J. J., Demidov, L. V., Jouary, T., Gutzmer, R., Millward, M., Rutkowski, P., Blank, C. U., Miller, W. H., Jr., Kaempgen, E., Martin-Algarra, S., Karaszewska, B., Mauch, C., Chiarion-Sileni, V., Martin, A. M., Swann, S., Haney, P., Mirakhur, B., Guckert, M. E., Goodman, V., Chapman, P. B. 2012, "Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial", *Lancet*, vol. 380, no. 9839, pp. 358-365.
6. Hersh, E., Del Vecchio, M., Brown, M., Kefford, R., Loquai, C., Testori, A. 2012, "Phase 3, randomized, open-label, multicenter trial of nab-paclitaxel (nab-P) vs dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with metastatic malignant melanoma (MMM) (Abstract)", *Pigment Cell Melanoma Res*, vol. 25, p. 863.
7. Chapman, P. B., Hauschild, A., Robert, C., Haanen, J. B., Ascierto, P., Larkin, J., Dummer, R., Garbe, C., Testori, A., Maio, M., Hogg, D., Lorigan, P., Lebbe, C., Jouary, T., Schadendorf, D., Ribas, A., O'Day, S. J., Sosman, J. A., Kirkwood, J. M., Eggermont, A. M., Dreno, B., Nolop, K., Li, J., Nelson, B., Hou, J., Lee, R. J., Flaherty, K. T., McArthur, G. A. 2011, "Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation", *N.Engl.J.Med.*, vol. 364, no. 26, pp. 2507-2516.
8. O'Day, S., Pavlick, A., Loquai, C., Lawson, D., Gutzmer, R., Richards, J., Schadendorf, D., Thompson, J. A., Gonzalez, R., Trefzer, U., Mohr, P., Ottensmeier, C., Chao, D., Zhong, B., de Boer, C. J., Uhlar, C., Marshall, D., Gore, M. E., Lang, Z., Hait, W., Ho, P. 2011, "A randomised, phase II study of intetumumab, an anti-alphav-

- integrin mAb, alone and with dacarbazine in stage IV melanoma", *Br.J.Cancer*, vol. 105, no. 3, pp. 346-352.
9. Patel, P. M., Suci, S., Mortier, L., Kruit, W. H., Robert, C., Schadendorf, D., Trefzer, U., Punt, C. J., Dummer, R., Davidson, N., Becker, J., Conry, R., Thompson, J. A., Hwu, W. J., Engelen, K., Agarwala, S. S., Keilholz, U., Eggermont, A. M., Spatz, A. 2011, "Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: final results of a randomised phase III study (EORTC 18032)", *Eur.J.Cancer*, vol. 47, no. 10, pp. 1476-1483.
 10. Robert, C., Thomas, L., Bondarenko, I., O'Day, S., JW, M. D., Garbe, C., Lebbe, C., Baurain, J. F., Testori, A., Grob, J. J., Davidson, N., Richards, J., Maio, M., Hauschild, A., Miller, W. H., Jr., Gascon, P., Lotem, M., Harmankaya, K., Ibrahim, R., Francis, S., Chen, T. T., Humphrey, R., Hoos, A., Wolchok, J. D. 2011, "Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma", *N.Engl.J.Med.*, vol. 364, no. 26, pp. 2517-2526.
 11. Kefford, R. F., Clingan, P. R., Brady, B., Ballmer, A., Morganti, A., Hersey, P. 2010, "A randomized, double-blind, placebo-controlled study of high-dose bosentan in patients with stage IV metastatic melanoma receiving first-line dacarbazine chemotherapy", *Mol.Cancer*, vol. 9, p. 69.
 12. McDermott, D. F., Sosman, J. A., Gonzalez, R., Hodi, F. S., Linette, G. P., Richards, J., Jakub, J. W., Beeram, M., Tarantolo, S., Agarwala, S., Frenette, G., Puzanov, I., Cranmer, L., Lewis, K., Kirkwood, J., White, J. M., Xia, C., Patel, K., Hersh, E. 2008, "Double-blind randomized phase II study of the combination of sorafenib and dacarbazine in patients with advanced melanoma: a report from the 11715 Study Group", *J.Clin.Oncol.*, vol. 26, no. 13, pp. 2178-2185.
 13. Bedikian, A. Y., Millward, M., Pehamberger, H., Conry, R., Gore, M., Trefzer, U., Pavlick, A. C., DeConti, R., Hersh, E. M., Hersey, P., Kirkwood, J. M., Haluska, F. G. 2006, "Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: the Oblimersen Melanoma Study Group", *J.Clin.Oncol.*, vol. 24, no. 29, pp. 4738-4745.
 14. European Medicines Agency (EMA) 2013, *CHMP Assessment Report Tafinlar® (Procedure No. EMEA/H/C/002604/0000)*. (eingesehen am 29-7-2013)
 15. Chapman, P. B., Hauschild, A., Robert, C., Larkin, J. M., Haanen, J. B., Ribas, A., Hogg, D., Hamid, O., Ascierto, P. A., Testori, A. 2012, "Updated overall survival (OS) results for BRIM-3, a phase III randomized, open-label, multicenter trial comparing BRAF inhibitor vemurafenib (vem) with dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with BRAFV600E-mutated melanoma", *J Clin Oncol*, vol. 30, p. 8502.
 16. Hodi, F. S., O'Day, S. J., McDermott, D. F., Weber, R. W., Sosman, J. A., Haanen, J. B., Gonzalez, R., Robert, C., Schadendorf, D., Hassel, J. C., Akerley, W., van den Eertwegh, A. J., Lutzky, J., Lorigan, P., Vaubel, J. M., Linette, G. P., Hogg, D., Ottensmeier, C. H., Lebbe, C., Peschel, C., Quirt, I., Clark, J. I., Wolchok, J. D.,

- Weber, J. S., Tian, J., Yellin, M. J., Nichol, G. M., Hoos, A., Urba, W. J. 2010, "Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma", *N.Engl.J.Med.*, vol. 363, no. 8, pp. 711-723.
17. Gemeinsamer Bundesausschuß (G-BA) 2012, *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2012-B-053*.
 18. Flaherty, K. T., Puzanov, I., Kim, K. B., Ribas, A., McArthur, G. A., Sosman, J. A., O'Dwyer, P. J., Lee, R. J., Grippo, J. F., Nolop, K., Chapman, P. B. 2010, "Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma", *N.Engl.J.Med.*, vol. 363, no. 9, pp. 809-819.
 19. Kefford, R., Arkenau, H., Brown, M. P., Millward, M., Infante, J. R., Long, G. V., Ouellet, D., Curtis, M., Lebowitz, P. F., Falchook, G. S. 2010, "Phase I/II study of GSK2118436, a selective inhibitor of oncogenic mutant BRAF kinase, in patients with metastatic melanoma and other solid tumors", *J Clin Oncol*, vol. 28, no. 15s, p. 8503.
 20. Falchook, G. S., Long, G. V., Kurzrock, R., Kim, K. B., Arkenau, T. H., Brown, M. P., Hamid, O., Infante, J. R., Millward, M., Pavlick, A. C., O'Day, S. J., Blackman, S. C., Curtis, C. M., Lebowitz, P., Ma, B., Ouellet, D., Kefford, R. F. 2012, "Dabrafenib in patients with melanoma, untreated brain metastases, and other solid tumours: a phase 1 dose-escalation trial", *Lancet*, vol. 379, no. 9829, pp. 1893-1901.
 21. Middleton, M. R., Grob, J. J., Aaronson, N., Fierlbeck, G., Tilgen, W., Seiter, S., Gore, M., Aamdal, S., Cebon, J., Coates, A., Dreno, B., Henz, M., Schadendorf, D., Kapp, A., Weiss, J., Fraass, U., Statkevich, P., Muller, M., Thatcher, N. 2000, "Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma", *J.Clin.Oncol.*, vol. 18, no. 1, pp. 158-166.
 22. Avril, M. F., Aamdal, S., Grob, J. J., Hauschild, A., Mohr, P., Bonerandi, J. J., Weichenthal, M., Neuber, K., Bieber, T., Gilde, K., Guillem Porta, V., Fra, J., Bonnetterre, J., Sañag, P., Kamanabrou, D., Pehamberger, H., Sufliarsky, J., Gonzalez Larriba, J. L., Scherrer, A., Menu, Y. 2004, "Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study", *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, vol. 22, no. 6, pp. 1118-1125.
 23. Schadendorf, D., Ugurel, S., Schuler-Thurner, B., Nestle, F. O., Enk, A., Brückner, E. B., Grabbe, S., Rittgen, W., Edler, L., Sucker, A., Zimpfer-Rechner, C., Berger, T., Kamarashev, J., Burg, G., Jonuleit, H., Tittgenberg, A., Becker, J. C., Keikavoussi, P., Kempgen, E., Schuler, G., DC study group of the DeCOG 2006, "Dacarbazine (DTIC) versus vaccination with autologous peptide-pulsed dendritic cells (DC) in first-line treatment of patients with metastatic melanoma: a randomized phase III trial of the DC study group of the DeCOG", *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, vol. 17, no. 4, pp. 563-570.
 24. GlaxoSmithKline 2010, *Scientific Advice (GSK 2118436)*, European Medicines Agency (EMA). (eingesehen am 20-7-2012)

25. European Medicines Agency (EMA) 1-7-2013, "Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (Date coming into effect)"
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf (eingesehen am 22-5-2013)
26. Food and Drug Administration (FDA) 2007, "Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics"
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071590.pdf> (eingesehen am 6-5-2013)
27. Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L. H., Sargent, D., Ford, R., Dancey, J., Arbuck, S., Gwyther, S., Mooney, M., Rubinstein, L., Shankar, L., Dodd, L., Kaplan, R., Lacombe, D., Verweij, J. 2009, "New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)", *Eur.J.Cancer*, vol. 45, no. 2, pp. 228-247.
28. Chakravarty, A., Sridhara, R. 2008, "Use of progression-free survival as a surrogate marker in oncology trials: some regulatory issues", *Stat.Methods Med.Res.*, vol. 17, no. 5, pp. 515-518.
29. Leitlinienprogramm Onkologie (Hrsg.) 2013, "S3-Leitlinie "Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms""
<http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/> (eingesehen am 12-4-2013)
30. Kasparian, N. A., McLoone, J. K., Butow, P. N. 2009, "Psychological responses and coping strategies among patients with malignant melanoma: a systematic review of the literature", *Arch.Dermatol.*, vol. 145, no. 12, pp. 1415-1427.
31. Sigurdardottir, V., Bolund, C., Brandberg, Y., Sullivan, M. 1993, "The impact of generalized malignant melanoma on quality of life evaluated by the EORTC questionnaire technique", *Qual.Life Res.*, vol. 2, no. 3, pp. 193-203.
32. Brandberg, Y., Bolund, C., Sigurdardottir, V., Sjöden, P., Sullivan, M. 1992, "Anxiety and depressive symptoms at different stages of malignant melanoma", *PsychoŒncology*, vol. 1, no. 2, pp. 71-78.
33. Davies, M. A., Liu, P., McIntyre, S., Kim, K. B., Papadopoulos, N., Hwu, W. J., Hwu, P., Bedikian, A. 2011, "Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases", *Cancer*, vol. 117, no. 8, pp. 1687-1696.
34. Sloan, A. E., Nock, C. J., Einstein, D. B. 2009, "Diagnosis and treatment of melanoma brain metastasis: a literature review", *Cancer Control*, vol. 16, no. 3, pp. 248-255.
35. Steinbach, J., Vordermark, D., Gutzmer, R. 2013, "ZNS-Metastasen-eine interdisziplin+re Herausforderung", *Onkologie*, vol. 36, no. Suppl. 4, pp. 2-6.
36. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) 2010, *Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel*.
www.dgho.de (eingesehen am 8-5-2013)

37. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) 2013, *Pressemitteilung DGHO und offener Briefwechsel dazu mit IQWiG*, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO).
<http://www.dgho.de/informationen/nachrichten/25.3.2013-dgho-antwortet-auf-offenen-brief-des-iqwig> (eingesehen am 15-7-2013)
38. Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) 4-7-2012, "Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß §35a SGB V"
http://hautkrebs.files.wordpress.com/2012/07/stellungnahme_ado_iqwig_vemurafenib_final.pdf (eingesehen am 30-7-2012)
39. Enzmann, H., Broich, K. 2013, "Krebs-alles ganz anders? Besonderheiten onkologischer Arzneimittel aus Sicht der Arzneimittelzulassung", *Zeitschrift f++r Evidenz, Fortbildung und Qualit++t im Gesundheitswesen*.
40. Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (Campus Kiel) 2013, *Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Dabrafenib - Berücksichtigung ethischer Gesichtspunkte bei der BREAK-3 Studie*, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (Campus Kiel). (eingesehen am 17-6-2013)
41. Medizinische Fakultät der Christion-Albrechts-Universität zu Kiel - Ethik-Kommission 2013, *Stellungnahme Ethik-Kommission Universität Kiel zu EudraCT-Nr. 2009-015298-11*. (eingesehen am 10-9-2013)
42. Bedikian, A. Y., Johnson, M. M., Warneke, C. L., Papadopoulos, N. E., Kim, K. B., Hwu, W. J., McIntyre, S., Rohlfs, M., Homsy, J., Hwu, P. 2011, "Does complete response to systemic therapy in patients with stage IV melanoma translate into long-term survival?", *Melanoma Research*, vol. 21, no. 1, pp. 84-90.
43. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2011, *Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie - Rapid Report*.
https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf
44. Cornish, D., Holterhues, C., van de Poll-Franse LV, Coebergh, J. W., Nijsten, T. 2009, "A systematic review of health-related quality of life in cutaneous melanoma", *Ann.Oncol.*, vol. 20 Suppl 6, p. vi51-vi58.
45. Bjordal, K., de, G. A., Fayers, P. M., Hammerlid, E., van, P. C., Curran, D., Ahlner-Elmqvist, M., Maher, E. J., Meyza, J. W., Bredart, A., Soderholm, A. L., Arraras, J. J., Feine, J. S., Abendstein, H., Morton, R. P., Pignon, T., Huguenin, P., Bottomly, A., Kaasa, S. 2000, "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. EORTC Quality of Life Group", *Eur.J.Cancer*, vol. 36, no. 14, pp. 1796-1807.
46. Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N. J., Filiberti, A., Flechtner, H., Fleishman, S. B., de Haes, J. C., . 1993, "The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life

- instrument for use in international clinical trials in oncology", *J.Natl.Cancer Inst.*, vol. 85, no. 5, pp. 365-376.
47. Rabin, R., de, C. F. 2001, "EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group", *Ann.Med.*, vol. 33, no. 5, pp. 337-343.
48. Pickard, A. S., Wilke, C. T., Lin, H. W., Lloyd, A. 2007, "Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer", *Pharmacoeconomics.*, vol. 25, no. 5, pp. 365-384.
49. Cole, S. R., Hernan, M. A. 2008, "Constructing inverse probability weights for marginal structural models", *Am.J.Epidemiol.*, vol. 168, no. 6, pp. 656-664.
50. Hernan, M. A., Lanoy, E., Costagliola, D., Robins, J. M. 2006, "Comparison of dynamic treatment regimes via inverse probability weighting", *Basic Clin.Pharmacol.Toxicol.*, vol. 98, no. 3, pp. 237-242.
51. Robins, J. M., Tsiatis, A. A. 1991, "Correcting for non-compliance in randomized trials using rank preserving structural failure time models", *Communications in Statistics-Theory and Methods*, vol. 20, no. 8, pp. 2609-2631.
52. Latimer, N. & Abrams, K. 2013, *Adjusting for treatment crossover in the BREAK-3 clinical trial - Stage 1 feasibility analysis results, February 2013 update.*
53. Korn, E. L., Liu, P. Y., Lee, S. J., Chapman, J. A., Niedzwiecki, D., Suman, V. J., Moon, J., Sondak, V. K., Atkins, M. B., Eisenhauer, E. A. 2008, "Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials", *Journal of Clinical Oncology*, vol. 26, no. 4, pp. 527-534.
54. Manola, J., Atkins, M., Ibrahim, J., Kirkwood, J. 2000, "Prognostic factors in metastatic melanoma: a pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials", *J.Clin.Oncol.*, vol. 18, no. 22, pp. 3782-3793.
55. GlaxoSmithKline Group 2011, *Reporting and Analysis Plan for BRF113683: A Phase III randomized, open-label study comparing GSK2118436 to DTIC in previously untreated subjects with BRAF mutation positive metastatic melanoma.* (eingesehen am 10-7-2012)
56. Oken, M. M., Creech, R. H., Tormey, D. C., Horton, J., Davis, T. E., McFadden, E. T., Carbone, P. P. 1982, "Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group", *Am.J.Clin.Oncol.*, vol. 5, no. 6, pp. 649-655.
57. Balch, C. M., Gershenwald, J. E., Soong, S. J., Thompson, J. F., Atkins, M. B., Byrd, D. R., Buzaid, A. C., Cochran, A. J., Coit, D. G., Ding, S., Eggermont, A. M., Flaherty, K. T., Gimotty, P. A., Kirkwood, J. M., McMasters, K. M., Mihm, M. C., Jr., Morton, D. L., Ross, M. I., Sober, A. J., Sondak, V. K. 2009, "Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification", *J.Clin.Oncol.*, vol. 27, no. 36, pp. 6199-6206.

58. Bucher, H. C., Guyatt, G. H., Griffith, L. E., Walter, S. D. 1997, "The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials", *J.Clin.Epidemiol.*, vol. 50, no. 6, pp. 683-691.
59. GlaxoSmithKline 2013, *Programmcode ITC-Modell*. (eingesehen am 29-5-2013)
60. GlaxoSmithKline 2013, *Dokumentation indirekter Vergleiche: Dabrafenib vs. Vemurafenib (Brückenkomparator: Dacarbazin)*.
61. ClinicalTrials.gov 21-10-2010, "A Study Comparing GSK2118436 to Dacarbazine (DTIC) in Previously Untreated Subjects With BRAF Mutation Positive Advanced (Stage III) or Metastatic (Stage IV) Melanoma (NCT01227889)"
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01227889> (eingesehen am 25-7-2013)
62. GlaxoSmithKline Group 2012, *A Phase III randomized, open-label study comparing GSK2118436 to DTIC in previously untreated subjects with BRAF mutation positive advanced (Stage III) or metastatic (Stage IV) melanoma*. (eingesehen am 28-6-2012)
63. Fachinformation Dacarbazin Lipomed 2010, Lipomed GmbH.
64. Fachinformation Detimedac 2010, medac.
65. Berry, G., Kitchin, R. M., Mock, P. A. 1991, "A comparison of two simple hazard ratio estimators based on the logrank test", *Statistics in medicine*, vol. 10, no. 5, pp. 749-755.
66. GlaxoSmithKline 2011, *BRF113683 Dossier Final Data (Table 7.1001)*, GlaxoSmithKline. (eingesehen am 17-9-2013)
67. GlaxoSmithKline 2012, *BRF113683 Dossier 90dayupdate Data (Table 6.7001)*, GlaxoSmithKline. (eingesehen am 17-9-2013)
68. European Medicines Agency (EMA) 2013, *Dabrafenib: Consolidated Response Document*. (eingesehen am 21-2-2013)
69. Zhang, J. J., Chen, H., He, K., Tang, S., Justice, R., Keegan, P., Pazdur, R., Sridhara, R. 2013, "Evaluation of Blinded Independent Central Review of Tumor Progression in Oncology Clinical Trials A Meta-analysis", *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*, vol. 47, no. 2, pp. 167-174.
70. EU Clinical Trials Register 26-1-2011, "BRF113929: A Phase II Open-Label, Two-Cohort, Multicentre Study of GSK2118436 as a Single Agent in Treatment Naïve and Previously Treated Subjects with BRAF Mutation-Positive Metastatic Melanoma to... (EUCTR2010-023837-45-DE)"
<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=EUCTR2010-023837-45-DE> (eingesehen am 25-7-2013)
71. Morden, J., Lambert, P., Latimer, N., Abrams, K., Wailoo, A. 2011, "Assessing methods for dealing with treatment switching in randomised controlled trials: a simulation study", *BMC medical research methodology*, vol. 11, no. 1, p. 4.

72. GlaxoSmithKline 2011, *BRF113710 (Table 6.999)*, GlaxoSmithKline. (eingesehen am 13-9-2013)
73. GlaxoSmithKline 2012, *BRF113683 (Table 6.7001)*, GlaxoSmithKline. (eingesehen am 3-5-2013)
74. Hauschild, A., Grob, J. J., Demidov, L. V., Jouary, T., Gutzmer, R., Millward, M., Rutkowski, P., Blank, C. U., Miller, W. H., Jr., Kaempgen, E., Martin-Algarra, S., Karaszewska, B., Mauch, C., Chiarion-Sileni, V., Mirakhur, B., Guckert, M. E., Swann, S., Haney, P., Goodman, V., and Chapman, P. B. 2013, "An update on BREAK-3, a Phase III, randomized trial: dabrafenib vs dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF V600E positive mutation metastatic melanoma (MM)"
http://meetinglibrary.asco.org/search/site/?the_title=&the_authors=&the_body=&the_abstract_no=9013&f%5B0%5D=bundle_name%3AAbstract&f%5B1%5D=sm_vid Meetings%3A2013+ASCO+Annual+Meeting (eingesehen am 5-6-2013)
75. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2010, *Pazopanib (Votrient®) for the first-line treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (RCC)*. (eingesehen am 12-6-2013)
76. Vultur, A., Villanueva, J., Herlyn, M. 2011, "Targeting BRAF in advanced melanoma: a first step toward manageable disease", *Clin.Cancer Res.*, vol. 17, no. 7, pp. 1658-1663.
77. Robins, J. M., Finkelstein, D. M. 2000, "Correcting for Noncompliance and Dependent Censoring in an AIDS Clinical Trial with Inverse Probability of Censoring Weighted (IPCW) Log-Rank Tests", *Biometrics*, vol. 56, no. 3, pp. 779-788.
78. Branson, M., Whitehead, J. 2002, "Estimating a treatment effect in survival studies in which patients switch treatment", *Statistics in medicine*, vol. 21, no. 17, pp. 2449-2463.
79. Latimer, N., Abrams, K., Amonkar, M, Stapelkamp, C., and Swann, S. 2013, "Adjusting for treatment crossover in the BREAK-3 metastatic melanoma trial for dabrafenib – preliminary analysis"
http://meetinglibrary.asco.org/search/site/?the_title=&the_authors=&the_body=&the_abstract_no=9044&f%5B0%5D=bundle_name%3AAbstract&f%5B1%5D=sm_vid Meetings%3A2013+ASCO+Annual+Meeting (eingesehen am 5-6-2013)
80. Grob, J. J., Algarra, S., Amonkar, M., Demidov, L. V., Goodman, V., Grotzinger, K., Haney, P., Kämpgen, E., Karaszewska, B., Mauch, C., Miller, W. H., Jr., Millward, M., Mirakhur, B., Rutkowski, P., Sileni, V., Swann, S., & Hauschild, A. 2012, *Dabrafenib versus dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF V600+ advanced and metastatic melanoma in BREAK-3: Quality of Life (QOL) analysis (Poster)*, Society of Melanoma Research 2012 Congress. (eingesehen am 14-11-2012)
81. Osoba, D., Rodrigues, G., Myles, J., Zee, B., Pater, J. 1998, "Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores", *J.Clin.Oncol.*, vol. 16, no. 1, pp. 139-144.

82. ims Health GmbH 2013, *IMS Melanom MAT 04_2013*, ims Health GmbH. (eingesehen am 6-6-2013)
83. Heron Evidence Development Ltd. 2013, *Update evidence from conference abstracts in MMM review (List of included and excluded evidence, Version 1.0)*. (eingesehen am 24-7-2013)
84. Heron Evidence Development Ltd. 2013, *Systematic review in metastatic malignant melanoma, Comparison between dabrafenib and vemurafenib, Version 3.0, REPORT*. (eingesehen am 8-8-2013)
85. EU Clinical Trials Register 2-3-2011, "A Phase III randomized, open-label study comparing GSK2118436 to DTIC in previously untreated subjects with BRAF mutation positive advanced (Stage III) or metastatic (Stage IV) melanoma.(EUCTR2009-015298-11-DE)"
(eingesehen am 18-9-2013)
86. ClinicalTrials.gov 30-10-2009, "A Study of RO5185426 in Comparison With Dacarbazine in Previously Untreated Patients With Metastatic Melanoma (BRIM 3) (NCT01006980)"
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01006980> (eingesehen am 18-9-2013)
87. EU Clinical Trials Register 25-1-2010, "BRIM 3: A Randomized, Open-label, Controlled, Multicenter, Phase III Study in Previously untreated Patients with Unresectable Stage III C or Stage IV Melanoma with V600E BRAF mutation Receiving Vemu... (EUCTR2009-012293-12-NL)"
<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=EUCTR2009-012293-12-NL> (eingesehen am 18-9-2013)
88. Fachinformation Tafinlar® (dabrafenib) EMA 2013, GlaxoSmithKline Group. (eingesehen am 18-7-2013)
89. Roche Products Limited 2012, *Vemurafenib for the treatment of BRAF V600 mutation positiv metastatic melanoma*. (eingesehen am 26-10-2012)
90. Gemeinsamer Bundesausschuß (G-BA) 17-2-2012, "Value Dossier Vemurafenib (Zelboraf®) - Modul 4"
<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/30/> (eingesehen am 5-7-2012)
91. Heron Evidence Development Ltd. 2013, *Systematic review in metastatic malignant melanoma - Technical report (Randomized controlled trials) Version 3.0*. (eingesehen am 8-8-2013)
92. Menzies, A. M., Long, G. V., Murali, R. 2012, "Dabrafenib and its potential for the treatment of metastatic melanoma", *Drug Des Devel.Ther.*, vol. 6, pp. 391-405.
93. Long, G. V., Trefzer, U., Davies, M. A., Kefford, R. F., Ascierto, P. A., Chapman, P. B., Puzanov, I., Hauschild, A., Robert, C., Algazi, A., Mortier, L., Tawbi, H., Wilhelm, T., Zimmer, L., Switzky, J., Swann, S., Martin, A. M., Guckert, M.,

- Goodman, V., Streit, M., Kirkwood, J. M., Schadendorf, D. 2012, "Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial", *Lancet Oncol.*, vol. 13, no. 11, pp. 1087-1095.
94. Streit, M., Switzky, J., Swann, S., Ouellet, D., Kulkarni, D., Mazundar, J., Dabrowski, C., Reddigari, S., Shenai, B., & Moss, K. 2012, *A Phase II Open-Label, Two-Cohort, Multicentre Study of GSK2118436 as a Single Agent in Treatment Naïve and Previously Treated Subjects with BRAF Mutation-Positive Metastatic Melanoma to the Brain (BREAK-MB)*, GlaxoSmithKline. (eingesehen am 20-7-2012)
95. ClinicalTrials.gov 2-12-2010, "A Study of GSK2118436 in BRAF Mutant Metastatic Melanoma to the Brain (Break MB) (NCT01266967)"
<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01266967> (eingesehen am 25-7-2013)
96. Schadendorf, D., Hauschild, A., Ugurel, S., Thoenke, A., Egberts, F., Kreissig, M., Linse, R., Trefzer, U., Vogt, T., Tilgen, W., Mohr, P., Garbe, C. 2006, "Dose-intensified bi-weekly temozolomide in patients with asymptomatic brain metastases from malignant melanoma: a phase II DeCOG/ADO study", *Ann.Oncol.*, vol. 17, no. 10, pp. 1592-1597.
97. Margolin, K., Ernstoff, M. S., Hamid, O., Lawrence, D., McDermott, D., Puzanov, I., Wolchok, J. D., Clark, J. I., Sznol, M., Logan, T. F., Richards, J., Michener, T., Balogh, A., Heller, K. N., Hodi, F. S. 2012, "Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial", *Lancet Oncol.*, vol. 13, no. 5, pp. 459-465.
98. Garbe, C., Peris, K., Hauschild, A., Saiag, P., Middleton, M., Spatz, A., Grob, J. J., Malvehy, J., Newton-Bishop, J., Stratigos, A., Pehamberger, H., Eggermont, A. M. 2012, "Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline--Update 2012", *Eur.J.Cancer*, vol. 48, no. 15, pp. 2375-2390.
99. European Medicines Agency (EMA) 31-5-2001, "Single Pivotal Trial WC500003657"
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003657.pdf (eingesehen am 25-7-2013)
100. Carlino, M. S., Saunders, C. A., Haydu, L. E., Menzies, A. M. 2012, "¹⁸F-labelled fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) heterogeneity of response is prognostic in dabrafenib treated BRAF mutant metastatic melanoma", *European Journal of Cancer*.
101. Roche Products Limited 2011, *Roche personalized investigational medicine shows survival benefit in advanced skin cancer - Phase III study shows promising results for RG7204 in BRAF V600 mutation-positive metastatic melanoma.*
www.roche.com (eingesehen am 7-6-2013)
102. Wong, S. S. L., Wilczynski, N. L., Haynes, R. B. 2006, "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*, vol. 94, no. 4, p. 451.
103. DerSimonian, R., Laird, N. 1986, "Meta-analysis in clinical trials", *Controlled clinical trials*, vol. 7, no. 3, pp. 177-188.
104. GlaxoSmithKline 2012, *MEK114267, a Phase III randomized, open-label study comparing GSK1120212 to chemotherapy in subjects with advanced or metastatic BRAF V600E/K mutation-positive melanoma (Clinical Study Report)*, GlaxoSmithKline Group. (eingesehen am 6-2-2013)
105. Abrams, K., Latimer, N., Amonkar, M, Stapelkamp, C., and Casey, M. 2013, "Adjusting for treatment crossover in the METRIC metastatic melanoma (MM) trial for trametinib – preliminary analysis"
[http://meetinglibrary.asco.org/search/site/?the title=&the authors=&the body=&the abstract no=9040&f%5B0%5D=bundle_name%3AAbstract&f%5B1%5D=sm_vid Meetings %3A2013+ASCO+Annual+Meeting](http://meetinglibrary.asco.org/search/site/?the%20title=&the%20authors=&the%20body=&the%20abstract%20no=9040&f%5B0%5D=bundle_name%3AAbstract&f%5B1%5D=sm_vidMeetings%3A2013+ASCO+Annual+Meeting) (eingesehen am 5-6-2013)
106. Sidhu, R., Rong, A., Dahlberg, S. 2013, "Evaluation of Progression-Free Survival as a Surrogate Endpoint for Survival in Chemotherapy and Targeted Agent Metastatic Colorectal Cancer Trials", *Clinical Cancer Research*, vol. 19, no. 5, pp. 969-976.
107. Buyse, M., Burzykowski, T., Carroll, K., Michiels, S., Sargent, D. J., Miller, L. L., Elfring, G. L., Pignon, J. P., Piedbois, P. 2007, "Progression-free survival is a surrogate for survival in advanced colorectal cancer", *J.Clin.Oncol.*, vol. 25, no. 33, pp. 5218-5224.
108. Flaherty, K. T., Lee, S. J., Dummer, R., Hauschild, A., Hennig, M., Long, G. V., Lorigan, P., Robert, C., & Schadendorf, D. 2013, *A meta-analysis of randomized, controlled trials in metastatic melanoma establishes progression free survival as a surrogate for overall survival (Abstract ESMO)*. (eingesehen am 1-8-2013)
109. ClinicalTrials.gov 18-11-2010, "GSK1120212 vs Chemotherapy in Advanced or Metastatic BRAF V600E/K Mutation-positive Melanoma (NCT01245062)"
<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01245062> (eingesehen am 29-7-2013)
110. ClinicalTrials.gov 14-4-2011, "A Pharmacokinetics Study of the Effects of GSK2118436 on Warfarin, the Effects of Ketoconazole and Gemfibrozil on GSK2118436, and the Effects of Repeat Doses of GSK2118436 in Subjects With BRAF Mutant Solid Tumors (NCT01340846)"
<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01340846> (eingesehen am 25-7-2013)
111. ClinicalTrials.gov 30-8-2012, "The Study to Determine Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Oral Dabrafenib In Pediatric Subjects (NCT01677741)"
<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01677741> (eingesehen am 25-7-2013)
112. ClinicalTrials.gov 14-4-2011, "Determination of the Absolute Bioavailability of GSK2118436 Following a Single Oral Dose Co-Administered With an Intravenous

Radiolabelled Microtracer of GSK2118436 in Subjects With BRAF Mutant Solid Tumors (NCT01340833)"

<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01340833> (eingesehen am 25-7-2013)

113. ClinicalTrials.gov 15-11-2012,"A Study to Evaluate the Effect of Repeat Oral Dosing of GSK2118436 on Cardiac Repolarization in Subjects With V600 BRAF Mutation-Positive Tumors (NCT01738451)"

<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01738451> (eingesehen am 25-7-2013)

114. ClinicalTrials.gov 23-4-2012,"A Study Comparing Trametinib and Dabrafenib Combination Therapy to Dabrafenib Monotherapy in Subjects With BRAF-mutant Melanoma (NCT01584648)"

<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01584648> (eingesehen am 25-7-2013)

115. ClinicalTrials.gov 22-10-2012,"Dabrafenib With or Without Trametinib in Treating Patients With Recurrent Thyroid Cancer (NCT01723202)"

<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01723202> (eingesehen am 25-7-2013)

116. ClinicalTrials.gov 10-1-2013,"Study of Dabrafenib +/- Trametinib in Combination With Ipilimumab for V600E/K Mutation Positive Metastatic or Unresectable Melanoma (NCT01767454)"

<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01767454> (eingesehen am 25-7-2013)

117. ClinicalTrials.gov 2-12-2010,"An Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion (ADME) Study of Single Oral Dose [14C] GSK2118436 in Subjects With BRAF Mutant Solid Tumors (NCT01262963)"

<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01262963> (eingesehen am 25-7-2013)

118. ClinicalTrials.gov 6-9-2012,"Adjuvant Dabrafenib (GSK2118436) in Patients With Surgically Resected AJCC Stage IIIC Melanoma Characterized by a BRAFV600E/K Mutation (NCT01682213)"

<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01682213> (eingesehen am 25-7-2013)

119. ClinicalTrials.gov 12-2-2010,"Investigate Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of GSK2118436 & GSK1120212 (NCT01072175)"

<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01072175> (eingesehen am 25-7-2013)

120. ClinicalTrials.gov 6-9-2012,"A Study of the BRAF Inhibitor Dabrafenib in Combination With the MEK Inhibitor Trametinib in the Adjuvant Treatment of High-risk BRAF V600 Mutation-positive Melanoma After Surgical Resection. (COMBI-AD) (NCT01682083)"

<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01682083> (eingesehen am 25-7-2013)

121. ClinicalTrials.gov 9-4-2009,"A Phase I Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of GSK2118436 in Subjects With Solid Tumors (NCT00880321)"

<http://clinicaltrials.gov/show/NCT00880321> (eingesehen am 25-7-2013)

122. ClinicalTrials.gov 1-11-2012,"A Phase 2 Prospective Trial of Dabrafenib With Stereotactic Radiosurgery in BRAFV600E Melanoma Brain Metastases (NCT01721603)"
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01721603> (eingesehen am 25-7-2013)
123. ClinicalTrials.gov 21-10-2010,"An Open Label Study to Examine the Effects of a High-Fat Meal and Particle Size on the Pharmacokinetics of Orally Administered GSK2118436 in Subjects With BRAF Mutation Positive Tumor (NCT01231568)"
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01231568> (eingesehen am 25-7-2013)
124. ClinicalTrials.gov 7-4-2011,"A Phase II Study of the Selective BRAF Kinase Inhibitor GSK2118436 in Subjects With Advanced Non-small Cell Lung Cancer and BRAF Mutations (NCT01336634)"
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01336634> (eingesehen am 25-7-2013)
125. ClinicalTrials.gov 8-11-2012,"LCCC 1128: Open Label Phase II Trial of the BRAF Inhibitor (Dabrafenib) and the MEK Inhibitor (Trametinib) in Unresectable Stage III and Stage IV BRAF Mutant Melanoma; Correlation of Resistance With the Kinome and Functional Mutations (NCT01726738)"
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01726738> (eingesehen am 25-7-2013)
126. ClinicalTrials.gov 22-10-2012,"Dabrafenib and Pazopanib Hydrochloride in Treating Patients With Advanced Malignant Tumors (NCT01713972)"
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01713972> (eingesehen am 25-7-2013)
127. ClinicalTrials.gov 6-12-2012,"BRAF/MEK/EGFR Inhibitor Combination Study in Colorectal Cancer (NCT01750918)"
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01750918> (eingesehen am 25-7-2013)
128. ClinicalTrials.gov 12-6-2012,"GSK2118436 and GSK1120212 (NCT01619774)"
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01619774> (eingesehen am 25-7-2013)
129. ClinicalTrials.gov 21-10-2010,"A Rollover Study to Provide Continued Treatment With GSK2118436 to Subjects With BRAF Mutation-Positive Tumors (NCT01231594)"
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01231594> (eingesehen am 25-7-2013)
130. ClinicalTrials.gov 5-4-2012,"A Phase I Study to Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetic Profile of of GSK2118436 in Japanese Subjects With BRAF Mutation Positive Solid Tumors (NCT01582997)"
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01582997> (eingesehen am 25-7-2013)
131. ClinicalTrials.gov 21-9-2012,"Dabrafenib Alone and in Combination With Trametinib Before Surgery in Treating Patients With Locally or Regionally Advanced Melanoma That Can Be Removed By Surgery (NCT01701037)"
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01701037> (eingesehen am 25-7-2013)
132. ClinicalTrials.gov 27-5-2010,"A Study of GSK2118436 in BRAF Mutant Metastatic Melanoma (NCT01153763)"

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01153763> (eingesehen am 25-7-2013)

133. ClinicalTrials.gov 10-5-2012, "Dabrafenib Plus Trametinib vs Vemurafenib Alone in Unresectable or Metastatic BRAF V600E/K Cutaneous Melanoma (COMBI-v) (NCT01597908)"

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01597908> (eingesehen am 25-7-2013)

134. ClinicalTrials.gov 10-2-2012, "Re-differentiation of Radioiodine-Refractory BRAF V600E-mutant Papillary Thyroid Carcinoma With GSK2118436 (NCT01534897)"

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01534897> (eingesehen am 25-7-2013)

135. ClinicalTrials.gov 25-1-2012, "Selumetinib and Akt Inhibitor MK2206 in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma Who Failed Prior Therapy With Vemurafenib or Dabrafenib (NCT01519427)"

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01519427> (eingesehen am 25-7-2013)

136. EU Clinical Trials Register 25-1-2013, "Phase I/IIa, 2-Part, Multi-Center, Single-Arm, Open-Label Study to Determine the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Oral Dabrafenib in Pediatric Subjects Aged 1 Month to <18 Years with A... (EUCTR2012-001499-12-Outside-EU/EEA)"

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=EUCTR2012-001499-12-Outside-EU%2FEEA> (eingesehen am 25-7-2013)

137. EU Clinical Trials Register 10-1-2013, "COMBI-AD: A phase III randomized double blind study of dabrafenib (GSK2118436) in COMBINATION with trametinib (GSK1120212) versus two placebos in the ADJUVANT treatment of high-risk BRAF V600 muta... (EUCTR2012-001266-15-SE)"

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=EUCTR2012-001266-15-SE> (eingesehen am 25-7-2013)

138. EU Clinical Trials Register 20-9-2012, "A Phase II study of the selective BRAF kinase inhibitor GSK2118436 in subjects with advanced non-small cell lung cancer and BRAF mutations (EUCTR2011-001161-41-GB)"

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=EUCTR2011-001161-41-GB> (eingesehen am 25-7-2013)

139. EU Clinical Trials Register 20-6-2012, "A phase III, randomised, open-label study comparing the combination of the BRAF inhibitor, dabrafenib and the MEK inhibitor, trametinib to the BRAF inhibitor vemurafenib in subjects with unresectab... (EUCTR2011-006088-23-SE)"

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=EUCTR2011-006088-23-SE> (eingesehen am 25-7-2013)

140. EU Clinical Trials Register 13-4-2012, "A Phase III, randomized, double-blinded study comparing the combination of the BRAF inhibitor, dabrafenib and the MEK inhibitor, trametinib to dabrafenib and placebo as first-line therapy in subjec... (EUCTR2011-006087-49-SE)"

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=EUCTR2011-006087-49-SE> (eingesehen am 25-7-2013)

141. EU Clinical Trials Register 30-3-2012, "A Four-Part, Open-Label Study to Evaluate the Effects of Repeat Dose GSK2118436 on the Single Dose Pharmacokinetics of Warfarin, the Effects of Repeat Dose Oral Ketoconazole and Oral Gemfibrozil on... (EUCTR2011-004436-61-GB)"

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=EUCTR2011-004436-61-GB> (eingesehen am 25-7-2013)

142. ClinicalTrials.gov 25-1-2012, "Selumetinib and Akt Inhibitor MK2206 in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma Who Failed Prior Therapy With Vemurafenib or Dabrafenib (NCT01510444)"

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01510444> (eingesehen am 25-7-2013)

143. EU Clinical Trials Register 3-2-2011, "A Phase III randomized, open-label study comparing GSK2118436 to DTIC in previously untreated subjects with BRAF mutation positive advanced (Stage III) or metastatic (Stage IV) melanoma. (EUCTR2009-015298-11-NL)"

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=EUCTR2009-015298-11-NL> (eingesehen am 25-7-2013)

144. EU Clinical Trials Register 12-8-2010, "A Phase II (BRF113710) single-arm, open-label study of GSK2118436 in previously treated BRAF mutant metastatic melanoma (EUCTR2009-015297-36-FR)"

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=EUCTR2009-015297-36-FR> (eingesehen am 25-7-2013)

145. Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZTR) 3-7-2013, "An open label, single centre, phase II pilot study to determine the pathological response rate to 12 weeks of neoadjuvant dabrafenib + trametinib in patients with resectable AJCC Stage IIIB-C BRAF V600 mutation positive melanoma (ACTRN12613000737730)"

<http://www.anzctr.org.au/trialSearch.aspx> (eingesehen am 25-7-2013)

146. GlaxoSmithKline 2013, *An Open-Label, Dose-Escalation, Phase IB/II Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Activity of the BRAF Inhibitor GSK2118436 in Combination with the MEK Inhibitor GSK1120212 in Subjects with BRAF Mutant Metastatic Melanoma (Part C)*, GlaxoSmithKline Group. (eingesehen am 6-2-2013)

147. Flaherty, K. T., Infante, J. R., Daud, A., Gonzalez, R., Kefford, R. F., Sosman, J., Hamid, O., Schuchter, L., Cebon, J., Ibrahim, N., Kudchadkar, R., Burris, H. A., Falchook, G., Algazi, A., Lewis, K., Long, G. V., Puzanov, I., Lebowitz, P., Singh, A., Little, S., Sun, P., Allred, A., Ouellet, D., Kim, K. B., Patel, K., Weber, J. 2012, "Combined BRAF and MEK Inhibition in Melanoma with BRAF V600 Mutations", *New England Journal of Medicine*, vol. 367, no. 18, pp. 1694-1703.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche an, und zwar einzeln für jede Datenbank. 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. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
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

Für die in Abschnitt 4.5.4 beschriebene Literaturrecherche wurde folgende Suchstrategie angewendet:

Datenbankname Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)

¹⁷ 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.

Suchoberfläche DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus).
 Datum der Suche 08.04.2013
 Zeitsegment keine zeitliche Einschränkung
 Suchfilter Keiner

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CDSR93	7824
2	CT D DACARBAZINE	2
3	DACARBAZIN? OR DTIC OR NSC 45388 OR NSC45388 OR BIOCARBAZINE OR DECARBAZINE	4
4	2 OR 3	4
5	CT D MELANOMA	4
6	MELANOM?	18
7	MELANOCARCINOMA# OR MELANOMATOSIS OR MELANOMALIGNOMA# OR NAEVOCARCINOMA# OR NEVOCARCINOMA#	0
8	MELANOBLASTOMA# OR MELANOCYTOBLASTOMA# OR PIGMENTARY CANCER#	0
9	5 OR 6 OR 7 OR 8	18
10	4 AND 9	1

Aktualisierung 15.06.2013

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CDSR93	7928
2	CT D DACARBAZINE	2
3	DACARBAZIN? OR DTIC OR NSC 45388 OR NSC45388 OR BIOCARBAZINE OR DECARBAZINE	4
4	2 OR 3	4
5	CT D MELANOMA	4
6	MELANOM?	20
7	MELANOCARCINOMA# OR MELANOMATOSIS OR MELANOMALIGNOMA# OR NAEVOCARCINOMA# OR NEVOCARCINOMA#	0
8	MELANOBLASTOMA# OR MELANOCYTOBLASTOMA# OR PIGMENTARY CANCER#	0
9	5 OR 6 OR 7 OR 8	20

10	4 AND 9	1
----	---------	---

Datenbankname Database of Abstracts of Reviews of Effects (CDAR)
 Suchoberfläche DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus).
 Datum der Suche 08.04.2013
 Zeitsegment Keine zeitliche Einschränkung
 Suchfilter Keiner

#	Suchbegriffe	Ergebnis
11	CDAR94	19619
12	CT D DACARBAZINE	8
13	DACARBAZIN? OR DTIC OR NSC 45388 OR NSC45388 OR BIOCARBAZINE OR DECARBAZINE	20
14	12 OR 13	20
15	CT D MELANOMA	50
16	MELANOM?	93
17	MELANOCARCINOMA# OR MELANOMATOSIS OR MELANOMALIGNOMA# OR NAEVOCARCINOMA# OR NEVOCARCINOMA#	0
18	MELANOBLASTOMA# OR MELANOCYTOBLASTOMA# OR PIGMENTARY CANCER#	0
19	15 OR 16 OR 17 OR 18	93
20	14 AND 19	8

Aktualisierung 15.06.2013

#	Suchbegriffe	Ergebnis
11	CDAR94	22619
12	CT D DACARBAZINE	9
13	DACARBAZIN? OR DTIC OR NSC 45388 OR NSC45388 OR BIOCARBAZINE OR DECARBAZINE	21
14	12 OR 13	21
15	CT D MELANOMA	55
16	MELANOM?	99
17	MELANOCARCINOMA# OR MELANOMATOSIS OR MELANOMALIGNOMA# OR NAEVOCARCINOMA# OR NEVOCARCINOMA#	0

18	MELANOBLASTOMA# OR MELANOCYTOBLASTOMA# OR PIGMENTARY CANCER#	0
19	15 OR 16 OR 17 OR 18	99
20	14 AND 19	8

Datenbankname NHS Economic Evaluation Database (NHSEED)
 Suchoberfläche DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus).
 Datum der Suche 08.04.2013
 Zeitsegment keine zeitliche Einschränkung
 Suchfilter Keiner

#	Suchbegriffe	Ergebnis
21	NHSEED	12916
22	CT D DACARBAZINE	8
23	DACARBAZIN? OR DTIC OR NSC 45388 OR NSC45388 OR BIOCARBAZINE OR DECARBAZINE	4
24	22 OR 23	9
25	CT D MELANOMA	28
26	MELANOM?	38
27	MELANOCARCINOMA# OR MELANOMATOSIS OR MELANOMALIGNOMA# OR NAEVOCARCINOMA# OR NEVOCARCINOMA#	0
28	MELANOBLASTOMA# OR MELANOCYTOBLASTOMA# OR PIGMENTARY CANCER#	0
29	25 OR 26 OR 27 OR 28	39
30	24 AND 29	2

Aktualisierung 15.06.2013

#	Suchbegriffe	Ergebnis
21	NHSEED	13913
22	CT D DACARBAZINE	9
23	DACARBAZIN? OR DTIC OR NSC 45388 OR NSC45388 OR BIOCARBAZINE OR DECARBAZINE	4
24	22 OR 23	10
25	CT D MELANOMA	28
26	MELANOM?	38
27	MELANOCARCINOMA# OR MELANOMATOSIS OR MELANOMALIGNOMA# OR NAEVOCARCINOMA# OR NEVOCARCINOMA#	0

	NEVOCARCINOMA#	
28	MELANOBLASTOMA# OR MELANOCYTOBLASTOMA# OR PIGMENTARY CANCER#	0
29	25 OR 26 OR 27 OR 28	39
30	24 AND 29	2

Datenbankname INAHTA Health Technology Assessment Database
 Suchoberfläche DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus).
 Datum der Suche 08.04.2013
 Zeitsegment Keine zeitliche Einschränkung
 Suchfilter Keiner

#	Suchbegriffe	Ergebnis
31	INAHTA	12049
32	CT D DACARBAZINE	2
33	DACARBAZIN? OR DTIC OR NSC 45388 OR NSC45388 OR BIOCARBAZINE OR DECARBAZINE	3
34	32 OR 33	3
35	CT D MELANOMA	54
36	MELANOM?	68
37	MELANOCARCINOMA# OR MELANOMATOSIS OR MELANOMALIGNOMA# OR NAEVOCARCINOMA# OR NEVOCARCINOMA#	0
38	MELANOBLASTOMA# OR MELANOCYTOBLASTOMA# OR PIGMENTARY CANCER#	0
39	35 OR 36 OR 37 OR 38	68
40	34 AND 39	1

Aktualisierung 15.06.2013

#	Suchbegriffe	Ergebnis
31	INAHTA	12290
32	CT D DACARBAZINE	2
33	DACARBAZIN? OR DTIC OR NSC 45388 OR NSC45388 OR BIOCARBAZINE OR DECARBAZINE	3
34	32 OR 33	3
35	CT D MELANOMA	55
36	MELANOM?	70
37	MELANOCARCINOMA# OR MELANOMATOSIS OR	0

	MELANOMALIGNOMA# OR NAEVOCARCINOMA# OR NEVOCARCINOMA#	
38	MELANOBLASTOMA# OR MELANOCYTOBLASTOMA# OR PIGMENTARY CANCER#	0
39	35 OR 36 OR 37 OR 38	70
40	34 AND 39	1

Datenbankname Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR)
Suchoberfläche DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus).
Datum der Suche 08.04.2013
Zeitsegment keine zeitliche Einschränkung
Suchfilter Keiner

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CCTR93	685241
2	CT D DACARBAZINE	439
3	DACARBAZIN? OR DTIC OR NSC 45388 OR NSC45388 OR BIOCARBAZINE OR DECARBAZINE	615
4	2 OR 3	615
5	CT D MELANOMA	926
6	MELANOM?	1585
7	MELANOCARCINOMA# OR MELANOMATOSIS OR MELANOMALIGNOMA# OR NAEVOCARCINOMA# OR NEVOCARCINOMA#	1
8	MELANOBLASTOMA# OR MELANOCYTOBLASTOMA# OR PIGMENTARY CANCER#	0
9	5 OR 6 OR 7 OR 8	1586
10	4 AND 9	286

Aktualisierung 15.06.2013

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CCTR93	698186
2	CT D DACARBAZINE	446
3	DACARBAZIN? OR DTIC OR NSC 45388 OR NSC45388 OR BIOCARBAZINE OR DECARBAZINE	622
4	2 OR 3	622

5	CT D MELANOMA	935
6	MELANOM?	1595
7	MELANOCARCINOMA# OR MELANOMATOSIS OR MELANOMALIGNOMA# OR NAEVOCARCINOMA# OR NEVOCARCINOMA#	1
8	MELANOBLASTOMA# OR MELANOCYTOBLASTOMA# OR PIGMENTARY CANCER#	0
9	5 OR 6 OR 7 OR 8	1596
10	4 AND 9	288

Datenbankname MEDLINE
Suchoberfläche DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus).
Datum der Suche 08.04.2013
Zeitsegment ab 1960
Suchfilter Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach (¹⁰²Wong et al. 2006);
Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity.
Übertragen in Kommandosprache von DIMDI

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ME60	22645138
2	CT D DACARBAZINE	4714
3	5 DACARBAZIN? OR DTIC OR NSC 45388 OR NSC45388 OR BIOCARBAZINE OR DECARBAZINE	5711
4	2 OR 3	5711
5	CT D MELANOMA	69128
6	MELANOM?	90337
7	6 MELANOCARCINOMA# OR MELANOMATOSIS OR MELANOMALIGNOMA# OR NAEVOCARCINOMA# OR NEVOCARCINOMA#	241
8	7 MELANOBLASTOMA# OR MELANOCYTOBLASTOMA# OR PIGMENTARY CANCER#	482
9	5 OR 6 OR 7 OR 8	90489
10	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	341299
11	RANDOMIZED OR RANDOMISED	530620
12	CT=RANDOMIZED?	153990
13	PLACEBO	148432
14	CT=PLACEBO	33697
15	10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14	654978

16	8 CT D ANIMALS NOT CT D HUMANS	3768189
17	15 NOT 16	626488
18	4 AND 9 AND 17	263

Aktualisierung 15.06.2013

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ME60	22829026
2	CT D DACARBAZINE	4792
3	9 DACARBAZIN? OR DTIC OR NSC 45388 OR NSC45388 OR BIOCARBAZINE OR DECARBAZINE	5793
4	2 OR 3	5793
5	CT D MELANOMA	69649
6	MELANOM?	91252
7	10 MELANOCARCINOMA# OR MELANOMATOSIS OR MELANOMALIGNOMA# OR NAEVOCARCINOMA# OR NEVOCARCINOMA#	241
8	11 MELANOBLASTOMA# OR MELANOCYTOBLASTOMA# OR PIGMENTARY CANCER#	482
9	5 OR 6 OR 7 OR 8	91405
10	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	345049
11	RANDOMIZED OR RANDOMISED	538074
12	CT=RANDOMIZED?	155495
13	PLACEBO	150002
14	CT=PLACEBO	33846
15	10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14	663295
16	12 CT D ANIMALS NOT CT D HUMANS	3788694
17	15 NOT 16	634392
18	4 AND 9 AND 17	264
19	18 AND RD=08.04.2013 TO 15.06.2013	22

Datenbankname EMBASE/EMBASE ALERT
Suchoberfläche DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus).
Datum der Suche 08.04.2013
Zeitsegment ab 1974
Suchfilter Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach (¹⁰²Wong et al. 2006); Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity.
Übertragen in Kommandosprache von DIMDI

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	EM74; EA08	21851093
2	CT D DACARBAZINE	14303
3	13 DACARBAZIN? OR DTIC OR NSC 45388 OR NSC45388 OR BIOCARBAZINE OR DECARBAZINE	14727
4	2 OR 3	14728
5	CT D MELANOMA	87134
6	MELANOM?	105697
7	14 MELANOCARCINOMA# OR MELANOMATOSIS OR MELANOMALIGNOMA# OR NAEVOCARCINOMA# OR NEVOCARCINOMA#	162
8	15 MELANOBLASTOMA# OR MELANOCYTOBLASTOMA# OR PIGMENTARY CANCER#	260
9	5 OR 6 OR 7 OR 8	106058
10	16 RANDOM?/TI OR RANDOM?/AB	691735
11	17 DOUBLE-BLIND?/TI OR DOUBLE-BLIND?/AB	122714
12	PLACEBO?	277433
13	10 OR 11 OR 12	879371
14	4 AND 9 AND 13	575

Aktualisierung 15.06.2013

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	EM74; EA08	22858790
2	CT D DACARBAZINE	14738
3	18 DACARBAZIN? OR DTIC OR NSC 45388 OR NSC45388 OR BIOCARBAZINE OR DECARBAZINE	15169
4	2 OR 3	15170
5	CT D MELANOMA	94383
6	MELANOM?	113665
7	19 MELANOCARCINOMA# OR MELANOMATOSIS OR MELANOMALIGNOMA# OR NAEVOCARCINOMA# OR NEVOCARCINOMA#	165
8	20 MELANOBLASTOMA# OR MELANOCYTOBLASTOMA# OR PIGMENTARY CANCER#	263
9	5 OR 6 OR 7 OR 8	114037

10	21 RANDOM?/TI OR RANDOM?/AB	775130
11	22 DOUBLE-BLIND?/TI OR DOUBLE-BLIND?/AB	134263
12	PLACEBO?	297739
13	10 OR 11 OR 12	970053
14	4 AND 9 AND 13	631
15	14 AND RD=08.04.2013 TO 15.06.2013	27

Datenbankrecherchen, Aktualisierung 15.06. – 08.09.2013

Recherchedatum 08.09.2013

Aktualisierung 08.09.2013

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CDSR93	8037
2	CT D DACARBAZINE	2
3	DACARBAZIN? OR DTIC OR NSC 45388 OR NSC45388 OR BIOCARBAZINE OR DECARBAZINE	4
4	2 OR 3	4
5	CT D MELANOMA	4
6	MELANOM?	20
7	MELANOCARCINOMA# OR MELANOMATOSIS OR MELANOMALIGNOMA# OR NAEVOCARCINOMA# OR NEVOCARCINOMA#	0
8	MELANOBLASTOMA# OR MELANOCYTOBLASTOMA# OR PIGMENTARY CANCER#	0
9	5 OR 6 OR 7 OR 8	20
10	4 AND 9	1

Aktualisierung 08.09.2013

#	Suchbegriffe	Ergebnis
11	CDAR94	24546
12	CT D DACARBAZINE	9
13	DACARBAZIN? OR DTIC OR NSC 45388 OR NSC45388 OR BIOCARBAZINE OR DECARBAZINE	21
14	12 OR 13	21

15	CT D MELANOMA	60
16	MELANOM?	104
17	MELANOCARCINOMA# OR MELANOMATOSIS OR MELANOMALIGNOMA# OR NAEVOCARCINOMA# OR NEVOCARCINOMA#	0
18	MELANOBLASTOMA# OR MELANOCYTOBLASTOMA# OR PIGMENTARY CANCER#	0
19	15 OR 16 OR 17 OR 18	104
20	14 AND 19	8

Aktualisierung 08.09.2013

#	Suchbegriffe	Ergebnis
21	NHSEED	14420
22	CT D DACARBAZINE	9
23	DACARBAZIN? OR DTIC OR NSC 45388 OR NSC45388 OR BIOCARBAZINE OR DECARBAZINE	4
24	22 OR 23	10
25	CT D MELANOMA	29
26	MELANOM?	40
27	MELANOCARCINOMA# OR MELANOMATOSIS OR MELANOMALIGNOMA# OR NAEVOCARCINOMA# OR NEVOCARCINOMA#	0
28	MELANOBLASTOMA# OR MELANOCYTOBLASTOMA# OR PIGMENTARY CANCER#	0
29	25 OR 26 OR 27 OR 28	41
30	24 AND 29	2

Aktualisierung 08.09.2013

#	Suchbegriffe	Ergebnis
31	INAHTA	12511
32	CT D DACARBAZINE	2
33	DACARBAZIN? OR DTIC OR NSC 45388 OR NSC45388 OR BIOCARBAZINE OR DECARBAZINE	3
34	32 OR 33	3
35	CT D MELANOMA	58
36	MELANOM?	75
37	MELANOCARCINOMA# OR MELANOMATOSIS OR MELANOMALIGNOMA# OR NAEVOCARCINOMA# OR NEVOCARCINOMA#	0
38	MELANOBLASTOMA# OR MELANOCYTOBLASTOMA# OR PIGMENTARY	0

	CANCER#	
39	35 OR 36 OR 37 OR 38	75
40	34 AND 39	1

Aktualisierung 08.09.2013

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CCTR93	711013
2	CT D DACARBAZINE	451
3	DACARBAZIN? OR DTIC OR NSC 45388 OR NSC45388 OR BIOCARBAZINE OR DECARBAZINE	628
4	2 OR 3	628
5	CT D MELANOMA	945
6	MELANOM?	1612
7	MELANOCARCINOMA# OR MELANOMATOSIS OR MELANOMALIGNOMA# OR NAEVOCARCINOMA# OR NEVOCARCINOMA#	1
8	MELANOBLASTOMA# OR MELANOCYTOBLASTOMA# OR PIGMENTARY CANCER#	0
9	5 OR 6 OR 7 OR 8	1613
10	4 AND 9	290

Aktualisierung 08.09.2013

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ME60	23057728
2	CT D DACARBAZINE	4877
3	DACARBAZIN? OR DTIC OR NSC 45388 OR NSC45388 OR BIOCARBAZINE OR DECARBAZINE	5906
4	2 OR 3	5906
5	CT D MELANOMA	70389
6	MELANOM?	92433
7	MELANOCARCINOMA# OR MELANOMATOSIS OR MELANOMALIGNOMA# OR NAEVOCARCINOMA# OR NEVOCARCINOMA#	241
8	MELANOBLASTOMA# OR MELANOCYTOBLASTOMA# OR PIGMENTARY CANCER#	482
9	5 OR 6 OR 7 OR 8	92587
10	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	350106
11	RANDOMIZED OR RANDOMISED	547702
12	CT=RANDOMIZED?	157313
13	PLACEBO	151923

14	CT=PLACEBO	34070
15	10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14	673930
16	CT D ANIMALS NOT CT D HUMANS	3813918
17	15 NOT 16	644450
18	4 AND 9 AND 17	273
19	18 AND RD=15.06.2013 TO 08.09.2013	21

Aktualisierung

08.09.2013

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	EM74; EA08	23606687
2	CT D DACARBAZINE	15083
3	DACARBAZIN? OR DTIC OR NSC 45388 OR NSC45388 OR BIOCARBAZINE OR DECARBAZINE	15528
4	2 OR 3	15529
5	CT D MELANOMA	99784
6	MELANOM?	119053
7	MELANOCARCINOMA# OR MELANOMATOSIS OR MELANOMALIGNOMA# OR NAEVOCARCINOMA# OR NEVOCARCINOMA#	165
8	MELANOBLASTOMA# OR MELANOCYTOBLASTOMA# OR PIGMENTARY CANCER#	263
9	5 OR 6 OR 7 OR 8	119436
10	RANDOM?/TI OR RANDOM?/AB	825645
11	DOUBLE-BLIND?/TI OR DOUBLE-BLIND?/AB	140595
12	PLACEBO?	309967
13	10 OR 11 OR 12	1025463
14	4 AND 9 AND 13	665
15	14 AND RD=15.06.2013 TO 08.09.2013	26

Zitat für Suchfilter:

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. *J Med Libr Assoc* 2006;94(4):451-5. Table 1: Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity.

Für die in Abschnitt 4.5.4 beschriebene Suche in Konferenz-Abstracts wurde folgende Suchstrategie angewendet:

Durchsuchte Quellen:

1. Konferenz-Proceedings

Tabelle 4-128 (Anhang): Im Rahmen der für die in Abschnitt 4.5.4 beschriebene Suche in Konferenz-Abstracts durchsuchte Konferenz-Proceedings

Quelle	Jahr	Online verfügbar ?	Link
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	2012	Yes	http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_category_abstracts_view&confID=114&subCatID=121
	2013	Yes	http://meetinglibrary.asco.org/abstractbysubcategory/2013%20ASCO%20Annual%20Meeting/561
International Melanoma Congress presented by the Society for Melanoma Research (SMR)	2012	Yes	http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pcmr.12023/abstract http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pcmr.12043/abstract
	2013	No	Not available
European Society for Medical Oncology (ESMO)/European Cancer Organization (ECCO)	2012	Yes	http://www.oxfordjournals.org/our_journals/annonc/esmo2012.html
	2013	No	Not available

2. Datenbanken

Tabelle 4-129 (Anhang): Im Rahmen der für die in Abschnitt 4.5.4 beschriebene Suche in Konferenz-Abstracts durchsuchte Konferenz-Proceedings

Datenbank	Interface	Suchzeitraum
Embase® and MEDLINE®	Embase.com interface	1.1.2012 – 2.7.2013
MEDLINE® In-Process and other non-indexed citations	Pubmed.com interface	1.1.2012 – 2.7.2013
Cochrane Central Trials Register (including Cochrane Database of Systematic Reviews)	Cochrane library interface	1.1.2012 – 2.7.2013

Embase: Excerpta Medica Database; MEDLINE: Medical Literature Analysis And Retrieval System Online

Verwendete Suchkriterien:

- Erkrankung: Melanoma

- Studien-design: RCT
- Intervention: DTIC

Die zugehörigen Studien wurden mittels folgenden Ausschlußkriterien weiter selektiert:

Tabelle 4-130 (Anhang): Ausschlußkriterien für die Suche in Konferenz-Abstracts

Ausschluß-Kriterium	Beschreibung
Vollpublikation	Der Fokus dieser Suche in Konferenz-Abstracts lag darin, Konferenz-Abstracts, die in dem angegebenen Suchzeitraum (1.1.2012 – 2.7.2013) veröffentlicht wurden, zu identifizieren. Vollpublikationen wurden bereits durch eine separate (und oben beschriebene) Literatursuche identifiziert. Bei der durchgeführten automatisierten Suche konnten Vollpublikationen nicht explizit ausgeschlossen werden. Somit wurden in einem nachgelagerten Schritt Vollpublikationen, die bei der Suche in Konferenz-Abstracts identifiziert wurden, hier ausgeschlossen.
Veröffentlichung vor 2012	Der Fokus dieser Suche in Konferenz-Abstracts lag darin, Konferenz-Abstracts, die in dem angegebenen Suchzeitraum (1.1.2012 – 2.7.2013) veröffentlicht wurden, zu identifizieren. Diese Suche hatte das Ziel, die aktuellste Evidenz in diesem Gebiet zu identifizieren und somit relevante Abstracts zu identifizieren, zu denen noch keine Vollpublikation existiert. Abstracts, die zwar in dem genannten Suchzeitraum (1.1.2012 – 2.7.2013) in die Datenbanken eingetragen wurden, deren Veröffentlichungsdatum allerdings vor dem Suchzeitraum lag, wurden ausgeschlossen.

Ergebnis der Suche in den Datenbanken

Tabelle 4-131 (Anhang): Embase.com search strategy for Embase[®] and MEDLINE[®] (searched on 02 July 2013)

#	Search term	Result
1.	'clinical trial'/exp	957 718
2.	'randomization'/de	61 391
3.	'controlled study'/de	4 065 662
4.	'comparative study'/de	674 592
5.	'single blind procedure'/de	17 053
6.	'double blind procedure'/de	114 633
7.	'crossover procedure'/de	36 469
8.	'placebo'/de	234 281
9.	'clinical trial' OR 'clinical trials'	1 185 783
10.	'controlled clinical trial' OR 'controlled clinical trials'	495 189
11.	'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled trial' OR 'randomised controlled trials' OR 'randomized controlled trials'	401 142
12.	'randomisation' OR 'randomization' OR randomi*	641 263
13.	Rct	14 060

#	Search term	Result
14.	'random allocation'	1380
15.	'randomly allocated'	19 152
16.	'allocated randomly'	1894
17.	allocated NEAR/2 random OR assign* NEAR/2 random*	79 938
18.	(single OR double OR triple OR treble) NEAR/1 (blind* OR mask*)	201 187
19.	placebo*	314 029
20.	'prospective study'/de	228 455
21.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	5 618 252
22.	'case study'/de	22 040
23.	'case report'	1974 751
24.	'abstract report'/de	89 579
25.	'letter'/de	794 885
26.	#22 OR #23 OR #24 OR #25	2 712 617
27.	#21 NOT #26	5 481 744
28.	'melanoma'/exp OR melanoma	273 954
29.	melanocarcinoma OR melanomatosis OR melanomalignoma OR n?evocarcinoma OR 'pigmentary cancer'	192
30.	melanom* NEAR/1 (malign* OR nodular OR metasta* OR advanc* OR disseminat* OR recurr* OR unresect* OR 'stage iii' OR 'stage 3' OR 'stage iiic' OR 'stage 3c' OR 'stage iv' OR 'stage 4')	50 292
31.	#28 OR #29 OR #30	274 257
32.	'dacarbazine'/exp OR dacarbazin OR dtic OR dacarbazine	15 490
33.	#27 AND #31 AND #32	2462
34.	#27 AND #31 AND #32 AND ([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim) AND [1-1-2012]/sd NOT [2-7-2013]/sd	73

Tabelle 4-132 (Anhang): Cochrane search strategy (searched on 02 July 2013)

#	Search History	Results
1.	MeSH descriptor Melanoma explode all trees	999
2.	Melanoma	1965

#	Search History	Results
3.	melanom* NEAR (malign* OR nodular OR metasta* OR advanc* OR disseminat* OR recurr* OR unresect*)	1165
4.	melanom* NEAR ("stage iii" OR "stage 3" OR "stage iiic" OR "stage 3c" OR "stage iv" OR "stage 4")	134
5.	(#1 OR #2 OR #3 OR #4)	1970
6.	MeSH descriptor Dacarbazine explode all trees	396
7.	dacarbazin OR dtic OR dacarbazine	683
8.	(#6 OR #7)	713
9.	(#5 AND #8) from 2012 to 2013 in CENTRAL and CDSR database	7

Tabelle 4-133 (Anhang): MEDILNE® In-Process (Pubmed) search strategy (searched on 02 July 2013)

#	Search History	Result
1.	Search melanoma	90 644
2.	Search melanom* AND (malign* OR nodular OR metasta* OR advanc* OR disseminat* OR recurr* OR unresect*)	51 426
3.	Search melanom* AND ("stage iii" OR "stage 3" OR "stage iiic" OR "stage 3c" OR "stage iv" OR "stage 4")	1564
4.	#1 OR #2 OR #3	91 548
5.	Search dacarbazin OR dtic OR dacarbazine	5776
6.	#4 AND #5	1692
7.	#6 AND (pubstatusaheadofprint OR in process[sb]) Filters: Publication date from 2012/01/01 to 2013/07/02	25

Tabelle 4-134 (Anhang): Gesamtzahl der Treffer in den 3 Datenbanken

Datenbank	Anzahl der Treffer
Embase® and MEDLINE®	73
Cochrane CENTRAL & CDSR	7
MEDLINE® In-Process	25
Total	105

Die Suche wurde von zwei unabhängigen Reviewern durchgeführt; eventuelle Diskrepanzen wurden durch einen dritten, unabhängigen Reviewer geklärt.

Das Ergebnis der Suche ist als Flußdiagramm im Abschnitt 4.5.4 zusammenfassend dargestellt.

Die Literaturrecherche in Konferenz-Abstracts ist ebenfalls hier beschrieben: (⁸³Heron Evidence Development Ltd. 2013).

Recherchestrategie indirekter Vergleich Dabrafenib/Vemurafenib

Dabrafenib + Dacarbazine, Vemurafenib + Dacarbazine

Melanoma

RCT

Datenbankname Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)
 Suchoberfläche DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus).
 Datum der Suche 09.09.2013
 Zeitsegment keine zeitliche Einschränkung
 Suchfilter Keiner

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CDSR93	8037
2	CT D DABRAFENIB?	0
3	DABRAFENIB? OR GSK2118436# OR GSK 2118436#	0
4	2 OR 3	0
5	CT D VEMURAFENIB?	0
6	VEMURAFENIB? OR PLX4032 OR RG7204 OR RO5185426 OR PLX 4032 OR RG 7204 OR RO 5185426 OR ZELBORAF	0
7	5 OR 6	0
8	CT D DACARBAZINE	2
9	DACARBAZIN? OR DTIC OR NSC 45388 OR NSC45388 OR BIOCARBAZINE OR DECARBAZINE	4
10	8 OR 9	4
11	CT D MELANOMA	4
12	MELANOM?	20
13	MELANOCARCINOMA# OR MELANOMATOSIS OR MELANOMALIGNOMA# OR NAEVOCARCINOMA# OR NEVOCARCINOMA#	0
14	MELANOBLASTOMA# OR MELANOCYTOBLASTOMA# OR PIGMENTARY CANCER#	0
15	11 OR 12 OR 13 OR 14	20
16	4 AND 10 AND 15	0
17	7 AND 10 AND 15	0

Datenbankname Database of Abstracts of Reviews of Effects (CDAR)
 Suchoberfläche DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus).
 Datum der Suche 09.09.2013
 Zeitsegment Keine zeitliche Einschränkung
 Suchfilter Keiner

#	Suchbegriffe	Ergebnis
18	CDAR94	24546
19	CT D DABRAFENIB?	0
20	DABRAFENIB? OR GSK2118436# OR GSK 2118436#	0
21	19 OR 20	0
22	CT D VEMURAFENIB?	0
23	VEMURAFENIB? OR PLX4032 OR RG7204 OR RO5185426 OR PLX 4032 OR RG 7204 OR RO 5185426 OR ZELBORAF	0
24	22 OR 23	0
25	CT D DACARBAZINE	9
26	DACARBAZIN? OR DTIC OR NSC 45388 OR NSC45388 OR BIOCARBAZINE OR DECARBAZINE	21
27	25 OR 26	21
28	CT D MELANOMA	60
29	MELANOM?	104
30	MELANOCARCINOMA# OR MELANOMATOSIS OR MELANOMALIGNOMA# OR NAEVOCARCINOMA# OR NEVOCARCINOMA#	0
31	MELANOBLASTOMA# OR MELANOCYTOBLASTOMA# OR PIGMENTARY CANCER#	0
32	28 OR 29 OR 30 OR 31	104
33	21 AND 27 AND 32	0
34	24 AND 27 AND 32	0

Datenbankname NHS Economic Evaluation Database (NHSEED)
 Suchoberfläche DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus).
 Datum der Suche 09.09.2013
 Zeitsegment keine zeitliche Einschränkung
 Suchfilter Keiner

#	Suchbegriffe	Ergebnis
35	NHSEED	14420
36	CT D DABRAFENIB?	0
37	DABRAFENIB? OR GSK2118436# OR GSK 2118436#	0
38	36 OR 37	0
39	CT D VEMURAFENIB?	0
40	VEMURAFENIB? OR PLX4032 OR RG7204 OR RO5185426 OR PLX 4032 OR RG 7204 OR RO 5185426 OR ZELBORAF	0
41	39 OR 40	0
42	CT D DACARBAZINE	9
43	DACARBAZIN? OR DTIC OR NSC 45388 OR NSC45388 OR BIOCARBAZINE OR DECARBAZINE	4
44	42 OR 43	10
45	CT D MELANOMA	29
46	MELANOM?	40
47	MELANOCARCINOMA# OR MELANOMATOSIS OR MELANOMALIGNOMA# OR NAEVOCARCINOMA# OR NEVOCARCINOMA#	0
48	MELANOBLASTOMA# OR MELANOCYTOBLASTOMA# OR PIGMENTARY CANCER#	0
49	45 OR 46 OR 47 OR 48	41
50	38 AND 44 AND 49	0
51	41 AND 44 AND 49	0

Datenbankname INAHTA Health Technology Assessment Database
Suchoberfläche DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus).
Datum der Suche 09.09.2013
Zeitsegment Keine zeitliche Einschränkung
Suchfilter Keiner

#	Suchbegriffe	Ergebnis
52	INAHTA	12511
53	CT D DABRAFENIB?	0
54	DABRAFENIB? OR GSK2118436# OR GSK 2118436#	2
55	53 OR 54	2
56	CT D VEMURAFENIB?	0
57	VEMURAFENIB? OR PLX4032 OR RG7204 OR RO5185426 OR	3

	PLX 4032 OR RG 7204 OR RO 5185426 OR ZELBORAF	
58	56 OR 57	3
59	CT D DACARBAZINE	2
60	DACARBAZIN? OR DTIC OR NSC 45388 OR NSC45388 OR BIOCARBAZINE OR DECARBAZINE	3
61	59 OR 60	3
62	CT D MELANOMA	58
63	MELANOM?	75
64	MELANOCARCINOMA# OR MELANOMATOSIS OR MELANOMALIGNOMA# OR NAEVOCARCINOMA# OR NEVOCARCINOMA#	0
65	MELANOBLASTOMA# OR MELANOCYTOBLASTOMA# OR PIGMENTARY CANCER#	0
66	62 OR 63 OR 64 OR 65	75
67	55 AND 61 AND 66	0
68	58 AND 61 AND 66	0

Datenbankname Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR)
Suchoberfläche DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus).
Datum der Suche 09.09.2013
Zeitsegment keine zeitliche Einschränkung
Suchfilter Keiner

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	CDTR93	711013
2	CT D DABRAFENIB?	0
3	DABRAFENIB? OR GSK2118436# OR GSK 2118436#	2
4	2 OR 3	2
5	CT D VEMURAFENIB?	0
6	VEMURAFENIB? OR PLX4032 OR RG7204 OR RO5185426 OR PLX 4032 OR RG 7204 OR RO 5185426 OR ZELBORAF	1
7	5 OR 6	1
8	CT D DACARBAZINE	451
9	DACARBAZIN? OR DTIC OR NSC 45388 OR NSC45388 OR BIOCARBAZINE OR DECARBAZINE	628
10	8 OR 9	628
11	CT D MELANOMA	945

12	MELANOM?	1612
13	MELANOCARCINOMA# OR MELANOMATOSIS OR MELANOMALIGNOMA# OR NAEVOCARCINOMA# OR NEVOCARCINOMA#	1
14	MELANOBLASTOMA# OR MELANOCYTOBLASTOMA# OR PIGMENTARY CANCER#	0
15	11 OR 12 OR 13 OR 14	1613
16	4 AND 10 AND 15	1
17	7 AND 10 AND 15	1
18	16 OR 17	2

Datenbankname MEDLINE
Suchoberfläche DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus).
Datum der Suche 09.09.2013
Zeitsegment ab 1960
Suchfilter Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. (2006);
Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity.
Übertragen in Kommandosprache von DIMDI

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	ME60	23063965
2	CT D DABRAFENIB?	0
3	DABRAFENIB? OR GSK2118436# OR GSK 2118436#	92
4	2 OR 3	92
5	CT D VEMURAFENIB?	0
6	VEMURAFENIB? OR PLX4032 OR RG7204 OR RO5185426 OR PLX 4032 OR RG 7204 OR RO 5185426 OR ZELBORAF	486
7	5 OR 6	486
8	CT D DACARBAZINE	4879
9	DACARBAZIN? OR DTIC OR NSC 45388 OR NSC45388 OR BIOCARBAZINE OR DECARBAZINE	5908
10	8 OR 9	5908
11	CT D MELANOMA	70410
12	MELANOM?	92462
13	MELANOCARCINOMA# OR MELANOMATOSIS OR MELANOMALIGNOMA# OR NAEVOCARCINOMA# OR NEVOCARCINOMA#	241
14	MELANOBLASTOMA# OR MELANOCYTOBLASTOMA# OR PIGMENTARY CANCER#	482

15	11 OR 12 OR 13 OR 14	92616
16	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	350233
17	RANDOMIZED OR RANDOMISED	547951
18	CT=RANDOMIZED?	157382
19	PLACEBO	151954
20	CT=PLACEBO	34072
21	16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20	674202
22	CT D ANIMALS NOT CT D HUMANS	3815120
23	21 NOT 22	644703
24	4 AND 10 AND 15 AND 23	3
25	7 AND 10 AND 15 AND 23	11
26	24 OR 25	12

Datenbankname EMBASE/EMBASE ALERT
Suchoberfläche DIMDI mit Classic Search (Kommandomodus).
Datum der Suche 09.09.2013
Zeitsegment ab 1974
Suchfilter Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach (¹⁰²Wong et al. 2006);
Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity.
Übertragen in Kommandosprache von DIMDI

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	EM74; EA08	23606214
2	CT D DABRAFENIB?	407
3	DABRAFENIB? OR GSK2118436# OR GSK 2118436#	449
4	2 OR 3	449
5	CT D VEMURAFENIB?	1741
6	VEMURAFENIB? OR PLX4032 OR RG7204 OR RO5185426 OR PLX 4032 OR RG 7204 OR RO 5185426 OR ZELBORAF	1833
7	5 OR 6	1833
8	CT D DACARBAZINE	15083
9	DACARBAZIN? OR DTIC OR NSC 45388 OR NSC45388 OR BIOCARBAZINE OR DECARBAZINE	15528
10	8 OR 9	15529
11	CT D MELANOMA	99784
12	MELANOM?	119055
13	MELANOCARCINOMA# OR MELANOMATOSIS OR MELANOMALIGNOMA# OR NAEVOCARCINOMA# OR NEVOCARCINOMA#	165
14	MELANOBLASTOMA# OR MELANOCYTOBLASTOMA# OR PIGMENTARY CANCER#	263

15	11 OR 12 OR 13 OR 14	119438
16	RANDOM?/TI OR RANDOM?/AB	825612
17	DOUBLE-BLIND?/TI OR DOUBLE-BLIND?/AB	140587
18	PLACEBO?	309952
19	16 OR 17 OR 18	1025426
20	4 AND 10 AND 15 AND 19	38
21	7 AND 10 AND 15 AND 19	100
22	20 OR 21	103

Zitat für Suchfilter:

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. *J Med Libr Assoc* 2006;94(4):451-5. Table 1: Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebene Suche in Studienregistern an, und zwar einzeln für jedes Studienregister. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. *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. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Zur Darstellung der aktuellen Studienlage bezüglich Dabrafenib wurde für den Dossierabschnitt 4.2.3.3 eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien in folgenden Studienregistern durchgeführt:

- clinicaltrials.gov (Studienregister der U.S. National Institutes of Health)
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Studienregister der WHO)
- Dem GSK-eigenen Studienregister (<http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>)

Die Studienregistersuchen erfolgten am 19.04.2013, mit einer Aktualisierung am 15.07.2013.

Studienregister: clinicaltrials.gov

Internetadresse: <http://www.clinicaltrials.gov>

Datum der Suche: 19.04.2013

Suchstrategie: Advanced search
Dabrafenib OR GSK2118436 OR "GSK 2118436" OR GSK436 OR
"GSK 436" [all fields]
Keine weiteren Einschränkungen

Treffer: 28

Per Hand wurden anschließend die relevanten Studien in der Indikation „Melanom“ identifiziert und eine Dublettenprüfung durchgeführt – resultierend in einer relevanten Studie. In der folgenden Tabelle sind alle 28 Treffer der oben beschriebenen Suchstrategie beschrieben, sowie das Ergebnis der finalen Selektion der relevanten Studien.

Tabelle 4-135 (Anhang): Studien zu Dabrafenib in clinicaltrials.gov

#	Rekriterungsstatus	Haupt - ID	Titel	URL	Relevante Studie (ja / nein)	Ausschlussgrund Für nicht relevante Studien
1	Completed	NCT01340846	A Pharmacokinetics Study of the Effects of GSK2118436 on Warfarin, the Effects of Ketoconazole and Gemfibrozil on GSK2118436, and the Effects of Repeat Doses of GSK2118436 in Subjects With BRAF Mutant Solid Tumors	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01340846 (¹¹⁰ ClinicalTrials.gov 2011)	nein	BRAF-positive Tumore, kein RCT
2	Recruiting	NCT01677741	The Study to Determine Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Oral Dabrafenib In Pediatric Subjects	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01677741 (¹¹¹ ClinicalTrials.gov 2012)	nein	BRAF-positive Tumore, kein RCT
3	Completed	NCT01340833	Determination of the Absolute Bioavailability of GSK2118436 Following a Single Oral Dose Co-Administered With an Intravenous Radiolabelled Microtracer of GSK2118436 in Subjects With BRAF Mutant Solid Tumors	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01340833 (¹¹² ClinicalTrials.gov 2011)	nein	BRAF-positive Tumore, kein RCT
4	Recruiting	NCT01738451	A Study to Evaluate the Effect of Repeat Oral Dosing of GSK2118436 on Cardiac Repolarization in Subjects With V600 BRAF Mutation-Positive Tumors	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01738451 (¹¹³ ClinicalTrials.gov 2012)	nein	BRAF-positive Tumore, kein RCT

#	Rekrutierungsstatus	Haupt - ID	Titel	URL	Relevante Studie (ja / nein)	Ausschlussgrund Für nicht relevante Studien
5	Active, not recruiting	NCT01584648	A Study Comparing Trametinib and Dabrafenib Combination Therapy to Dabrafenib Monotherapy in Subjects With BRAF-mutant Melanoma	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01584648 (¹¹⁴ ClinicalTrials.gov 2012)	nein	laufende Studie
6	Recruiting	NCT01723202	Dabrafenib With or Without Trametinib in Treating Patients With Recurrent Thyroid Cancer	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01723202 (¹¹⁵ ClinicalTrials.gov 2012)	nein	Schilddrüsenkarzinom
7	Recruiting	NCT01767454	Study of Dabrafenib +/- Trametinib in Combination With Ipilimumab for V600E/K Mutation Positive Metastatic or Unresectable Melanoma	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01767454 (¹¹⁶ ClinicalTrials.gov 2013)	nein	laufende Studie, kein RCT
8	Completed	NCT01262963	An Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion (ADME) Study of Single Oral Dose [14C] GSK2118436 in Subjects With BRAF Mutant Solid Tumors	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01262963 (¹¹⁷ ClinicalTrials.gov 2010)	nein	BRAF-positive Tumore, kein RCT
9	Recruiting	NCT01682213	Adjuvant Dabrafenib (GSK2118436) in Patients With Surgically Resected AJCC Stage IIC Melanoma Characterized by a BRAFV600E/K Mutation	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01682213 (¹¹⁸ ClinicalTrials.gov 2012)	nein	Resezierbares Melanom (adjuvante Therapie)
10	Active, not recruiting	NCT01072175	Investigate Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of GSK2118436 & GSK1120212	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01072175 (¹¹⁹ ClinicalTrials.gov 2010)	nein	laufende Studie, kein RCT
11	Recruiting	NCT01682083	A Study of the BRAF Inhibitor Dabrafenib in Combination With the	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01682083	nein	Resezierbares Melanom (adjuvante

#	Rekrutierungsstatus	Haupt - ID	Titel	URL	Relevante Studie (ja / nein)	Ausschlussgrund Für nicht relevante Studien
			MEK Inhibitor Trametinib in the Adjuvant Treatment of High-risk BRAF V600 Mutation-positive Melanoma After Surgical Resection.	83 (¹²⁰ ClinicalTrials.gov 2012)		Therapie)
12	Completed	NCT00880321	A Phase I Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of GSK2118436 in Subjects With Solid Tumors	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00880321 (¹²¹ ClinicalTrials.gov 2009)	nein	BRAF-positive Tumore, kein RCT
13	Active, not recruiting	NCT01266967	A Study of GSK2118436 in BRAF Mutant Metastatic Melanoma to the Brain	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01266967 (⁹⁵ ClinicalTrials.gov 2010)	nein	kein RCT
14	Not yet recruiting	NCT01721603	A Phase 2 Prospective Trial of Dabrafenib With Stereotactic Radiosurgery in BRAFV600E Melanoma Brain Metastases	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01721603 (¹²² ClinicalTrials.gov 2012)	nein	nicht begonnen
15	Completed	NCT01231568	An Open Label Study to Examine the Effects of a High-Fat Meal and Particle Size on the Pharmacokinetics of Orally Administered GSK2118436 in Subjects With BRAF Mutation Positive Tumor	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231568 (¹²³ ClinicalTrials.gov 2010)	nein	BRAF-positive Tumore
16	Recruiting	NCT01336634	A Phase II Study of the Selective BRAF Kinase Inhibitor GSK2118436 in Subjects With Advanced Non-small Cell Lung Cancer and BRAF Mutations	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01336634 (¹²⁴ ClinicalTrials.gov 2011)	nein	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom

#	Rekrutierungsstatus	Haupt - ID	Titel	URL	Relevante Studie (ja / nein)	Ausschlussgrund Für nicht relevante Studien
17	Recruiting	NCT01726738	LCCC 1128: Open Label Phase II Trial of the BRAF Inhibitor (Dabrafenib) and the MEK Inhibitor (Trametinib) in Unresectable Stage III and Stage IV BRAF Mutant Melanoma; Correlation of Resistance With the Kinome and Functional Mutations	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01726738 (¹²⁵ ClinicalTrials.gov 2012)	nein	Kein RCT
18	Recruiting	NCT01713972	Dabrafenib and Pazopanib Hydrochloride in Treating Patients With Advanced Malignant Tumors	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01713972 (¹²⁶ ClinicalTrials.gov 2012)	nein	BRAF-positive Tumore
19	Active, not recruiting	NCT01227889	A Study Comparing GSK2118436 to Dacarbazine (DTIC) in Previously Untreated Subjects With BRAF Mutation Positive Advanced (Stage III) or Metastatic (Stage IV) Melanoma	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01227889 (⁶¹ ClinicalTrials.gov 2010)	ja	-
20	Recruiting	NCT01750918	BRAF/MEK/EGFR Inhibitor Combination Study in Colorectal Cancer	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01750918 (¹²⁷ ClinicalTrials.gov 2012)	nein	Kolorektales Karzinom
21	Recruiting	NCT01619774	GSK2118436 and GSK1120212	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01619774 (¹²⁸ ClinicalTrials.gov 2012)	nein	laufende Studie
22	Recruiting	NCT01231594	A Rollover Study to Provide Continued Treatment With GSK2118436 to Subjects With BRAF Mutation-	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231594 (¹²⁹ ClinicalTrials.gov	nein	BRAF-positive Tumore

#	Rekrutierungsstatus	Haupt - ID	Titel	URL	Relevante Studie (ja / nein)	Ausschlussgrund Für nicht relevante Studien
			Positive Tumors	2010)		
23	Recruiting	NCT01582997	A Phase I Study to Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetic Profile of of GSK2118436 in Japanese Subjects With BRAF Mutation Positive Solid Tumors	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01582997 (¹³⁰ ClinicalTrials.gov 2012)	nein	BRAF-positive Tumore
24	Recruiting	NCT01701037	Dabrafenib Alone and in Combination With Trametinib Before Surgery in Treating Patients With Locally or Regionally Advanced Melanoma That Can Be Removed By Surgery	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01701037 (¹³¹ ClinicalTrials.gov 2012)	nein	Resezierbares Melanom (neoadjuvante Therapie)
25	Active, not recruiting	NCT01153763	A Study of GSK2118436 in BRAF Mutant Metastatic Melanoma	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01153763 (¹³² ClinicalTrials.gov 2010)	nein	kein RCT
26	Recruiting	NCT01597908	Dabrafenib Plus Trametinib vs Vemurafenib Alone in Unresectable or Metastatic BRAF V600E/K Cutaneous Melanoma	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01597908 (¹³³ ClinicalTrials.gov 2012)	nein	Laufende Studie
27	Recruiting	NCT01534897	Re-differentiation of Radioiodine-Refractory BRAF V600E-mutant Papillary Thyroid Carcinoma With GSK2118436	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01534897 (¹³⁴ ClinicalTrials.gov 2012)	nein	Schilddrüsenkarzinom
28	Recruiting	NCT01519427	Selumetinib and Akt Inhibitor MK2206 in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma Who Failed Prior Therapy With Vemurafenib or	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01519427 (¹³⁵ ClinicalTrials.gov 2012)	nein	Keine Dabrafenib-Studie

#	Rekritieru ngs- status	Haupt - ID	Titel	URL	Relevante Studie (ja / nein)	Ausschlussgr und Für nicht relevante Studien
			Dabrafenib			

Aktualisierung: 15.07.2013

Suchstrategie: Advanced search

Dabrafenib OR GSK2118436 OR "GSK 2118436" OR GSK436 OR "GSK
436" [all fields] AND received from 04/19/2013

Treffer: Keine neuen Treffer

Studienregister: ICTRP Search Portal

Internetadresse: <http://apps.who.int/trialsearch/>

Datum der Suche: 19.04.2013

Suchstrategie: Standard Search
Dabrafenib OR GSK2118436 OR GSK 2118436 OR GSK436 OR GSK 436
Keine weiteren Einschränkungen

Treffer: 34

Per Hand wurden anschließend die relevanten Studien in der Indikation „Melanom“ identifiziert und eine Dublettenprüfung durchgeführt – resultierend in einer relevanten Studie. In der folgenden Tabelle sind alle Treffer der beschriebenen Suchstrategie gelistet, sowie das Ergebnis der finalen Selektion der relevanten Studien.

Tabelle 4-136 (Anhang): Studien zu Dabrafenib in ICTRP Search Portal

#	Rekrutierungs-status	Haupt - ID	Titel/Link	Datum der Registrierung	Relevante Studie (ja / nein)	Ausschlussgrund
1	Not Available	EUCTR2012-001499-12-Outside-EU/EEA (¹³⁶ EU Clinical Trials Register 2013)	<u>A study to determine the safety and dose of oral dabrafenib in children with tumors that have the BRAF V600 gene mutation.</u>	25/01/2013	nein	BRAF-positive Tumore, pädiatrische Population
2	Not recruiting	NCT01738451 (¹¹³ ClinicalTrials.gov 2012)	<u>A Study to Evaluate the Effect of Repeat Oral Dosing of GSK2118436 on Cardiac Repolarization in Subjects With V600 BRAF Mutation-Positive Tumors</u>	15/11/2012	nein	BRAF-positive Tumore, kein RCT
3	Authorised	EUCTR2012-001266-15-SE (¹³⁷ EU Clinical Trials Register 2013)	<u>A study of the BRAF inhibitor dabrafenib in combination with the MEK inhibitor trametinib compared to two placebos (inactive drugs) in the</u>	13/11/2012	nein	Resezierbares Melanom (adjuvante Therapie)

			<u>treatment of BRAF V600E/K mutation-positive melanoma after surgery.</u>			
4	Recruiting	NCT01713972 (¹²⁶ ClinicalTrials.gov 2012)	<u>Dabrafenib and Pazopanib Hydrochloride in Treating Patients With Advanced Malignant Tumors</u>	22/10/2012	nein	BRAF-positive Tumore
5	Not recruiting	NCT01723202 (¹¹⁵ ClinicalTrials.gov 2012)	<u>Dabrafenib With or Without Trametinib in Treating Patients With Recurrent Thyroid Cancer</u>	22/10/2012	nein	Schilddrüsenkarzinom
6	Not recruiting	NCT01701037 (¹³¹ ClinicalTrials.gov 2012)	<u>Dabrafenib Alone and in Combination With Trametinib Before Surgery in Treating Patients With Locally or Regionally Advanced Melanoma That Can Be Removed By Surgery</u>	21/09/2012	nein	Resezierbares Melanom (neoadjuvante Therapie)
7	Not recruiting	NCT01682083 (¹²⁰ ClinicalTrials.gov 2012)	<u>A Study of the BRAF Inhibitor Dabrafenib in Combination With the MEK Inhibitor Trametinib in the Adjuvant Treatment of High-risk BRAF V600 Mutation-positive Melanoma After Surgical Resection.</u>	06/09/2012	nein	Resezierbares Melanom (adjuvante Therapie)
8	Recruiting	NCT01682213 (¹¹⁸ ClinicalTrials.gov 2012)	<u>Adjuvant Dabrafenib (GSK2118436) in Patients With Surgically Resected AJCC Stage IIIC Melanoma Characterized by a BRAFV600E/K Mutation</u>	06/09/2012	nein	Resezierbares Melanom (adjuvante Therapie)
9	Not recruiting	NCT01677741	<u>The Study to Determine Safety.</u>	30/08/2012	nein	BRAF-positive Tumore, pädiatrische

		(¹¹¹ ClinicalTrials.gov 2012)	<u>Tolerability and Pharmacokinetics of Oral Dabrafenib In Pediatric Subjects</u>			Population
10	Recruiting	NCT01619774 (¹²⁸ ClinicalTrials.gov 2012)	<u>GSK2118436 and GSK1120212</u>	12/06/2012	nein	Laufende Studie, kein RCT
11	Authorised	EUCTR2011-001161-41-GB (¹³⁸ EU Clinical Trials Register 2012)	<u>A study to test a new drug for treating non-small cell lung cancer</u>	15/05/2012	nein	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
12	Recruiting	NCT01597908 (¹³³ ClinicalTrials.gov 2012)	<u>Dabrafenib Plus Trametinib vs Vemurafenib Alone in Unresectable or Metastatic BRAF V600E/K Cutaneous Melanoma</u>	10/05/2012	nein	Laufende Studie
13	Recruiting	NCT01584648 (¹¹⁴ ClinicalTrials.gov 2012)	<u>A Study Comparing Trametinib and Dabrafenib Combination Therapy to Dabrafenib Monotherapy in Subjects With BRAF-mutant Melanoma</u>	23/04/2012	nein	Laufende Studie
14	Authorised	EUCTR2011-006088-23-SE (¹³⁹ EU Clinical Trials Register 2012)	<u>A study to test two investigational drugs, dabrafenib and trametinib, in combination together for treating a specific type of melanoma compared to another drug, vemurafenib that is approved for treating the same type of melanoma.</u>	19/04/2012	nein	laufende Studie
15	Recruiting	NCT01582997 (¹³⁰ ClinicalTrials.gov 2012)	<u>A Phase I Study to Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetic</u>	05/04/2012	nein	BRAF-positive Tumore, kein RCT

			<u>Profile of of GSK2118436 in Japanese Subjects With BRAF Mutation Positive Solid Tumors</u>			
16	Authorised	EUCTR2011-006087-49-SE (¹⁴⁰ EU Clinical Trials Register 2012)	<u>A study to test two investigational drugs, dabrafenib and trametinib, for treating melanoma</u>	14/03/2012	nein	laufende Studie
17	Not Recruiting	EUCTR2011-004436-61-GB (¹⁴¹ EU Clinical Trials Register 2012)	<u>A study to test possible drug interactions with a new drug for treating skin cancer.</u>	02/03/2012	nein	BRAF-positive Tumore, kein RCT
18	Recruiting	NCT01534897 (¹³⁴ ClinicalTrials.gov 2012)	<u>Re-differentiation of Radioiodine-Refractory BRAF V600E-mutant Papillary Thyroid Carcinoma With GSK2118436</u>	10/02/2012	nein	Schilddrüsenkarzinom
19	Recruiting	NCT01519427 (¹³⁵ ClinicalTrials.gov 2012)	<u>Selumetinib and Akt Inhibitor MK2206 in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma Who Failed Prior Therapy With Vemurafenib or Dabrafenib</u>	25/01/2012	nein	Keine Dabrafenib-Studie
20	Recruiting	NCT01510444 (¹⁴² ClinicalTrials.gov 2012)	<u>Phase II Trial of Mitogen Activated Protein (MAP) Kinase Inhibition With AZD6244 and MK-2206 (Akt Inhibitor) in Patients With Relapsed (BRAF) V600E Mutant Advanced Melanoma</u>	11/01/2012	nein	Keine Dabrafenib-Studie
21	Not recruiting	NCT01340846 (¹¹⁰ ClinicalTrials.gov 2011)	<u>A Pharmacokinetics Study of the Effects of GSK2118436 on Warfarin, the Effects of</u>	14/04/2011	nein	BRAF-positive Tumore, kein RCT

			<u>Ketoconazole and Gemfibrozil on GSK2118436, and the Effects of Repeat Doses of GSK2118436 in Subjects With BRAF Mutant Solid Tumors</u>			
22	Not recruiting	NCT01340833 (¹¹² ClinicalTrials.gov 2011)	<u>Determination of the Absolute Bioavailability of GSK2118436 Following a Single Oral Dose Co-Administered With an Intravenous Radiolabelled Microtracer of GSK2118436 in Subjects With BRAF Mutant Solid Tumors</u>	14/04/2011	nein	BRAF-positive Tumore, kein RCT
23	Recruiting	NCT01336634 (¹²⁴ ClinicalTrials.gov 2011)	<u>A Phase II Study of the Selective BRAF Kinase Inhibitor GSK2118436 in Subjects With Advanced Non-small Cell Lung Cancer and BRAF Mutations</u>	07/04/2011	nein	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
24	Authorised	EUCTR2010-023837-45-DE (⁷⁰ EU Clinical Trials Register 2011)	<u>A Study of GSK2118436 as a Single Agent in Treatment Naïve and Previously Treated Subjects with BRAF Mutation-Positive Metastatic Melanoma to the Brain</u>	15/12/2010	nein	kein RCT
25	Authorised	EUCTR2009-015298-11-NL (¹⁴³ EU Clinical Trials Register 2011)	<u>A Phase III randomized, open-label study comparing GSK2118436 to DTIC in previously untreated subjects with BRAF mutation positive advanced (Stage III) or metastatic (Stage IV) melanoma.</u>	02/12/2010	ja	-

26	Not recruiting	NCT01266967 (⁹⁵ ClinicalTrials.gov 2010)	<u>A Study of GSK2118436 in BRAF Mutant Metastatic Melanoma to the Brain</u>	02/12/2010	nein	Kein RCT
27	Not recruiting	NCT01262963 (¹¹⁷ ClinicalTrials.gov 2010)	<u>An Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion (ADME) Study of Single Oral Dose [¹⁴C] GSK2118436 in Subjects With BRAF Mutant Solid Tumors</u>	02/12/2010	nein	BRAF-positive Tumore, kein RCT
28	Recruiting	NCT01231594 (¹²⁹ ClinicalTrials.gov 2010)	<u>A Rollover Study to Provide Continued Treatment With GSK2118436 to Subjects With BRAF Mutation-Positive Tumors</u>	21/10/2010	nein	BRAF-positive Tumore, kein RCT
29	Not recruiting	NCT01227889 (⁶¹ ClinicalTrials.gov 2010)	<u>A Study Comparing GSK2118436 to Dacarbazine (DTIC) in Previously Untreated Subjects With BRAF Mutation Positive Advanced (Stage III) or Metastatic (Stage IV) Melanoma</u>	21/10/2010	ja	-
30	Not recruiting	NCT01231568 (¹²³ ClinicalTrials.gov 2010)	<u>An Open Label Study to Examine the Effects of a High-Fat Meal and Particle Size on the Pharmacokinetics of Orally Administered GSK2118436 in Subjects With BRAF Mutation Positive Tumor</u>	21/10/2010	nein	BRAF-positive Tumore
31	Authorised	EUCTR2009-015297-36-FR (¹⁴⁴ EU Clinical Trials Register)	<u>A Phase II (BRF113710) single-arm, open-label study of GSK2118436 in previously treated BRAF mutant</u>	18/06/2010	nein	kein RCT

		2010)	<u>metastatic melanoma</u>			
32	Not recruiting	NCT01153763 (¹³² ClinicalTrials.gov 2010)	<u>A Study of GSK2118436 in BRAF Mutant Metastatic Melanoma</u>	27/05/2010	nein	Kein RCT
33	Recruiting	NCT01072175 (¹¹⁹ ClinicalTrials.gov 2010)	<u>Investigate Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of GSK2118436 & GSK1120212</u>	12/02/2010	nein	kein Vergleich zu Dacarbazin
34	Not recruiting	NCT00880321 (¹²¹ ClinicalTrials.gov 2009)	<u>A Phase I Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of GSK2118436 in Subjects With Solid Tumors</u>	09/04/2009	nein	BRAF-positive Tumore, kein RCT

Aktualisierung : 15.07.2013

Suchstrategie: Standard Search
Dabrafenib OR GSK2118436 OR GSK 2118436 OR GSK436 OR GSK 436
Keine weiteren Einschränkungen. Ausgabeliste sortiert nach Date of Registration.

Treffer: 37, davon 3 neue seit 19.04.2013

Die aktualisierte Recherche mit 3 zusätzlichen Treffern und die anschließende Handsuche ergab keine zusätzlichen relevanten Studien.

Tabelle 4-137 (Anhang): Studien zu Dabrafenib in ICTRP Search Portal, Aktualisierung 15.07.2013

#	Rekrutierungsstatus	Haupt - ID	Titel/Link	Datum der Registrierung	Relevante Studie (ja / nein)	Ausschlussgrund
1	Not recruiting	ACTRN12613000737730 (¹⁴⁵ Australian New Zealand Clinical Trials Registry	<u>An open label, single centre, phase II pilot study of neoadjuvant dabrafenib + trametinib in patients with resectable AJCC</u>	03/07/2013	nein	Für nicht relevante Studien Resezierbares Melanom (neoadjuvante Therapie)

		(ANZTR) 2013)	<u>Stage IIIB-C BRAF V600 mutation positive melanoma</u>			
2	Recruiting	NCT01726738 (¹²⁵ ClinicalTrial s.gov 2012)	<u>LCCC 1128: Open Label Phase II Trial of the BRAF Inhibitor (Dabrafenib) and the MEK Inhibitor (Trametinib) in Unresectable Stage III and Stage IV BRAF Mutant Melanoma; Correlation of Resistance With the Kinome and Functional Mutations</u>	08/11/2012	nein	Laufende Studie, kein RCT
3	Recruiting	NCT01721603 (¹²² ClinicalTrial s.gov 2012)	<u>A Phase 2 Prospective Trial of Dabrafenib With Stereotactic Radiosurgery in BRAFV600E Melanoma Brain Metastases</u>	01/11/2012	nein	Laufende Studie, kein RCT

Studienregister: GSK eigenes Studienregister

Internetadresse: <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>

Datum der Suche: 19.04.2013

Suchstrategie:

	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Dabrafenib	13
2	GSK2118436	6
3	Dabrafenib/Trametinib	2
	Gesamt	21
	Duplikate wurden in Reihenfolge der angegebenen Suchbegriffe aussortiert.	Alle Einträge enthalten in clinicaltrials.gov

Eine Aktualisierung zum 15.07.2013 ergab keine neuen Treffer.

Suche in Studienregistern

Indirekter Vergleich Dabrafenib/Vemurafenib

Studienregister: clinicaltrials.gov

Internetadresse: <http://www.clinicaltrials.gov>

Datum der Suche: 10.09.2013

Suchstrategie: Basic search
(Dabrafenib OR GSK2118436 OR "GSK 2118436") AND (dacarbazine OR dtic OR NSC45388 OR biocarbazine OR decarbazine)

Treffer: 1

Tabelle 4-138: Studien zu Dabrafenib/dacarbazine in clinicaltrials.gov

Rekritisierungsstatus	Haupt - ID	Titel	URL
Active, not recruiting	NCT01227889 (⁶¹ ClinicalTrials.gov 2010)	A Study Comparing GSK2118436 to Dacarbazine (DTIC) in Previously Untreated Subjects With BRAF Mutation Positive Advanced (Stage III) or Metastatic (Stage IV) Melanoma	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01227889

Suchstrategie: Basic search
(vemurafenib OR plx4032 OR rg7204 OR ro5185426 OR zelboraf) AND (dacarbazine OR dtic OR NSC45388 OR biocarbazine OR decarbazine)

Treffer: 1

Tabelle 4-139: Studien zu Vemurafenib/dacarbazine in clinicaltrials.gov

Rekritisierungsstatus	Haupt - ID	Titel	URL
Active, not recruiting Has Results	NCT01006980 (⁸⁶ ClinicalTrials.gov 2009)	A Study of RO5185426 in Comparison With Dacarbazine in Previously Untreated Patients With Metastatic Melanoma (BRIM 3)	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01006980

Studienregister: ICTRP Search Portal

Internetadresse: <http://apps.who.int/trialsearch/>

Datum der Suche: 10.09.2013

Da das ICTRP Search Portal keine Suche mit Klammern zuläßt, konnte keine Suche „(Dabrafenib OR GSK2118436 OR GSK 2118436) AND (dacarbazine OR dtic OR NSC45388 OR biocarbazine OR decarbazine)“, durchgeführt werden.

Daher wurden Suchen nach Studien zu Dabrafenib bzw Vemurafenib bei Melanoma durchgeführt und die Treffermenge manuell nach Vergleichsstudien mit Dacarbazine durchsucht.

Suchstrategie: Advanced Search
Dabrafenib OR GSK2118436 OR GSK 2118436 [im Feld intervention]
AND
melanoma OR melanocarcinoma or melanomatosis OR
melanomalignoma OR naevocarcinoma OR nevocarcinoma OR
melanoblastoma OR melanocytoblastoma OR pigmentary cancer [im
Feld condition]

Keine weiteren Einschränkungen

Treffer: 44 records for 31 trials found

Treffer für Dabrafenib/dacarbazine: 1

Tabelle 4-140: Studien zu Dabrafenib/dacarbazine in ICTRP Search Portal

Rekrutierungs-status	Haupt - ID	Titel/Link	Datum der Registrierung
Authorised	EUCTR2009-015298-11-DE (⁸⁵ EU Clinical Trials Register 2011)	A Phase III randomized, open-label study comparing GSK2118436 to DTIC in previously untreated subjects with BRAF mutation positive advanced (Stage III) or metastatic (Stage IV) melanoma.	01/12/2010

Suchstrategie: Advanced Search
vemurafenib OR plx4032 OR rg7204 OR ro5185426 OR zelboraf [im
Feld intervention] AND
melanoma OR melanocarcinoma or melanomatosis OR
melanomalignoma OR naevocarcinoma OR nevocarcinoma OR
melanoblastoma OR melanocytoblastoma OR pigmentary cancer [im
Feld condition]

Keine weiteren Einschränkungen

Treffer: 61 records for 52 trials found

Treffer für Vemurafenib/dacarbazine: 1

Tabelle 4-141: Studien zu Vemurafenib /dacarbazine in ICTRP Search Portal

Rekrutierungs-status	Haupt - ID	Titel/Link	Datum der Registrierung
Authorised	EUCTR2009-012293-12-NL (⁸⁷ EU Clinical Trials Register 2010)	BRIM 3: A Randomized, Open-label, Controlled, Multicenter, Phase III Study in Previously untreated Patients with Unresectable Stage IIIC or Stage IV Melanoma with V600E BRAF mutation Receiving Vemurafenib (RO5185426) or Dacarbazine. - BRIM 3	29/10/2009

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund

Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds auf.

Bei Dabrafenib handelt es sich um einen neuen Wirkstoff. Die weltweit erste Zulassung wurde am 29.05.2013 von der FDA erteilt. Gemäß den Vorgaben zur Erstellung des Dossiers zum Punkt 4.2.3.2 entfällt die bibliografische Literaturrecherche.

Für die zur Validierung von PFS als Surrogatenpunkt durchgeführte Literaturrecherche (Kapitel 4.5.4) sind die im Volltext gesichteten Studien in den folgenden Tabellen unter Nennung des Ausschlussgrunds gemäß den in 4.5.4.1 definierten Kriterien aufgeführt.

Tabelle 4-142 (Anhang): Liste der Volltexte zur Literaturrecherche am 08.04.2013

Autor / Jahr	Titel	Journal	Ein-/Ausschlusskriterium verletzt
2011	Veliparib plus temozolomide in metastatic melanoma trends toward increased PFS but results are not statistically significant	Oncology (Williston Park, N.Y.)	E3
Aamdal,S. et al 2002	A phase III randomized trial of fotemustine (F) versus dacarbazine (DTIC) in patients with disseminated malignant melanoma with or without brain metastases [abstract]	38th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; 18-21 May 2002; Orlando, Florida, USA	A1
Agarwala,S.S. et al 2010	A milestone, yes, but many questions remain unanswered	Community Oncology	A1
Ahmann,D.L. et al 1975	Comparative study of methyl-CCNU (NSC-95441) with cyclophosphamide (NSC-26271) and 5-(3,3-dimethyl-1-triazeno)imidazole-4-carboxamide (NSC-45388) with vincristine (NSC-67574) in patients with disseminated malignant melanoma	Cancer chemotherapy reports.Part	E4
Andrews,A. 2011	Novel agents boost survival in metastatic melanoma	American Health and Drug Benefits	A1
Avril,M.F. et al 2004	Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study	Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology	E4
Babovic,N. et al 2008	RANDOMIZED PHASE II STUDY OF DACARBAZINE (DTIC) WITH OR WITHOUT CARBOPLATIN (CBDCA) IN PATIENTS WITH STAGE IV CUTANEOUS MELANOMA [Abstract No. 774PD]	Annals of Oncology	E4
Babovic,N. et al 2009	Randomized phase II study of dacarbazine (DTIC) with or without carboplatin (CBDCA) in patients with stage IV cutaneous melanoma [Abstract No. 774PD]	Annals of Oncology	E4
Bajetta,E. et al 1994	Multicenter randomized trial of dacarbazine alone or in combination with two different doses and schedules of	Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of	E4

	interferon alfa-2a in the treatment of advanced melanoma	Clinical Oncology	
Bedikian,A.Y. et al 2006	Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: the Oblimersen Melanoma Study Group	Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology	-
Bedikian,A.Y. et al 2011	Phase 3 study of docosahexaenoic acid-paclitaxel versus dacarbazine in patients with metastatic malignant melanoma	Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO	E4
Bella,M. et al 1987	DTIC vs DTIC plus tamoxifen in metastatic malignant melanoma. A prospective randomized trial of the Italian Oncology Group for Clinical Research (GOIRC) [abstract]	Proceedings of the American Society of Clinical Oncology	A1
Bellett,R.E. et al 1976	Randomized prospective trial of DTIC (NSC-45388) alone versus BCNU (NSC-409962) plus vincristine (NSC-67574) in the treatment of metastatic malignant melanoma	Cancer treatment reports	E4
Buzaid,A.C. et al 1993	Cisplatin (C), vinblastine (V), and dacarbazine (D) (CVD) vs dacarbazine alone in metastatic melanoma: preliminary results of a Phase III cancer community oncology program (CCOP) trial [abstract]	Proceedings of the American Society of Clinical Oncology	E4
Carbone,P.P et al 1976	Eastern Cooperative Oncology Group studies with DTIC (NSC-45388)	Cancer treatment reports	E4
Carter,R.D. et al	DTIC (nsc-45388) and combination therapy for melanoma. I. Studies with DTIC, BCNU (NSC-409962), CCNU (NSC-79037), vincristine (NSC-67574), and hydroxyurea (NSC-32065)	Cancer treatment reports	E4
Chapman,P.B. et al 1999	Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma	Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology	E4
Chapman,P.B. et al 2011	Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation	The New England journal of medicine	-
Chiarion Sileni,V. et al 2001	Phase II randomized study of dacarbazine, carmustine, cisplatin and tamoxifen versus dacarbazine alone in advanced melanoma patients	Melanoma research	E4
Clunie,G.J. et al 1980	A trial of imidazole carboxamide and corynebacterium parvum in disseminated melanoma: clinical and immunologic results	Cancer	E4
Cocconi,G. et al 1992	Treatment of metastatic malignant melanoma with dacarbazine plus tamoxifen	The New England journal of medicine	E4
Cocconi,G. et al 1992	High-dose cisplatin with dacarbazine and tamoxifen in the treatment of metastatic melanoma	Cancer	A1
Costanza,M.E. et al 1976	Results of a randomized study comparing DTIC with TIC mustard in malignant melanoma	Cancer	E4
Costanza,M.E. et al 1977	Results with methyl-CCNU and DTIC in metastatic melanoma	Cancer	E4

Daponte,A. et al 2013	Phase III randomized study of fotemustine and dacarbazine versus dacarbazine with or without interferon-alpha in advanced malignant melanoma	Journal of Translational Medicine	E4
Falkson,C.I. et al 1991	Improved results with the addition of interferon alfa-2b to dacarbazine in the treatment of patients with metastatic malignant melanoma	Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology	E4
Falkson,C.I. et al 1995	Experience with interferon alpha 2b combined with dacarbazine in the treatment of metastatic malignant melanoma	Medical oncology (Northwood, London, England)	E4
Falkson,C.I. et al 1998	Phase III trial of dacarbazine versus dacarbazine with interferon alpha-2b versus dacarbazine with tamoxifen versus dacarbazine with interferon alpha-2b and tamoxifen in patients with metastatic malignant melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study	Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology	E4
Fischkoff,S.A. et al 2005	Durable responses and long-term progression-free survival observed in a phase II study of MDX-10 alone or in combination with dacarbazine (DTIC) in metastatic melanoma [abstract]	Journal of Clinical Oncology : ASCO annual meeting proceedings	A1
Flaherty,K.T. et al 2012	Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma	The New England journal of medicine	-
Galvez,C.A. et al 1991	Advanced malignant melanoma: DTIC plus rINF-alfa-2b vs. DTIC alone. Abstract 932	European Journal of Cancer	E4
Gough,I.R. et al 1978	Chemoimmunotherapy in disseminated melanoma and colorectal carcinoma	The Australian and New Zealand journal of surgery	E4
Hauschild,A. et al 1992	Outpatient therapy of metastatic melanoma with subcutaneous interleukin 2 interferon alpha-2b and dacarbazin	Journal of Cancer Research & Clinical Oncology	E4
Hauschild,A. et al 2002	Fotemustine (F) versus Dacarbazine (DTIC) as first line treatment in disseminated malignant melanoma (MM) with or without brain metastases (BM): A randomized phase III trial	Annals of Oncology	A1
Hauschild,A. et al 2012	Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial	Lancet	-
Hill,G.J. et al 1976	DTIC therapy for melanoma: correlation of toxicity with response and longevity in 742 patients	Proceedings of the American Association for Cancer Research	E4
Hill,G.J. et al 1979	DTIC and combination therapy for melanoma. II. Escalating schedules of DTIC with BCNU, CCNU, and vincristine	Cancer treatment reports	E4
Kefford,R.F. et al 2010	A randomized, double-blind, placebo-controlled study of high-dose bosentan in patients with stage IV metastatic melanoma receiving first-line dacarbazine chemotherapy	Molecular cancer	-
Kirkwood,J.M. et al 1990	Interferon alpha-2a and dacarbazine in melanoma	Journal of the National Cancer Institute	E4
Kirkwood,J.M. et al 2005	Long-term survival results of a randomized multinational phase 3 trial of	Journal of Clinical Oncology : ASCO annual meeting	E4

	dacarbazine (DTIC) with or without Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) in patients (pts) with advanced malignant melanoma (MM) [abstract]	proceedings	
Lopez,M. et al 1984	Controlled study of DTIC versus DTIC plus epirubicin in metastatic malignant melanoma	Investigational new drugs	E4
Loquai,C. et al 2009	Randomized phase II study of the safety and efficacy of a human anti- α v integrin monoclonal antibody (CNTO 95) alone and in combination with dacarbazine in patients with stage IV metastatic melanoma: 12-month results [abstract no. 9029]	Journal of Clinical Oncology	E4
Luikart,S.D. et al 1984	Randomized phase III trial of vinblastine, bleomycin, and cis-dichlorodiammine-platinum versus dacarbazine in malignant melanoma	Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology	E4
McDermott,D.F. et al 2008	Double-blind randomized phase II study of the combination of sorafenib and dacarbazine in patients with advanced melanoma: a report from the 11715 Study Group	Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology	-
Middleton,M. et al 2007	Results of a multicenter randomized study to evaluate the safety and efficacy of combined immunotherapy with interleukin-2, interferon-[alpha]2b and histamine dihydrochloride versus dacarbazine in patients with stage IV melanoma	Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO	E4
Middleton,M.R. et al 2000	Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma	Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology	A2
Miller,F.G. et al 2011	Equipose and the dilemma of randomized clinical trials	The New England journal of medicine	A1
Moon,J.H. et al 1975	Comparison of the combination of 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU) and vincristine with two dose schedules of 5-(3,3-dimethyl-1-triazino)imidazole 4-carboxamide (DTIC) in the treatment of disseminated malignant melanoma	Cancer	E4
Nistico,Pet 2006	Enhancement of Vaccine-Mediated Antitumor Immunity in Melanoma Patients by Dacarbazine Treatment Abstract FC05. 3rd Meeting of the European Association of Dermato-Oncology, Rome 23-25 June 2006	Journal of Investigative Dermatology	E4
O'Day,S. et al 2011	A randomised, phase II study of intetumumab, an anti- α v-integrin mAb, alone and with dacarbazine in stage IV melanoma	British journal of cancer	-
Patel,P.M. et al 2011	Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: final results of a randomised phase III study (EORTC 18032)	European journal of cancer (Oxford, England : 1990)	-

Perevodchikova, N.J. et al 1986	Die Kombinationschemotherapie des disseminierten Melanoms der Haut unter Einbeziehung von Nitrosomethylharnstoff [Combination chemotherapy of disseminated skin melanoma with nitrosomethylurea]	Archiv fuer Geschwulstforschung	E4
Polyzos,A. et al 1988	Phase II study of AMSA alone and in combination with DTIC in patients with metastatic melanoma	Investigational new drugs	E4
Printz,C. 2012	Strides in personalized medicine	Cancer	A1
Ribas,A. 2013	Phase III randomized clinical trial comparing tremelimumab with standard-of-care chemotherapy in patients with advanced melanoma	Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology	E4
Richards,J. et al 2002	A controlled, randomized phase III trial comparing the response to dacarbazine with and without Allovectin-7 (A) in patients with metastatic melanoma [abstract]	Proceedings of the American Society of Clinical Oncology	E2
Ringborg,U. et al 1989	Dacarbazine versus dacarbazine-vindesine in disseminated malignant melanoma: a randomized phase II study	Medical oncology and tumor pharmacotherapy	E4
Robert,C. et al 2011	Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma	The New England journal of medicine	-
Saxman,S.B. et al 1999	A phase III multicenter randomized trial of DTIC, cisplatin, BCNU and tamoxifen versus DTIC alone in patients with metastatic melanoma [abstract]	Proceedings of the American Society of Clinical Oncology	A1
Schadendorf,D. et al 2006	Dacarbazine (DTIC) versus vaccination with autologous peptide-pulsed dendritic cells (DC) in first-line treatment of patients with metastatic melanoma: a randomized phase III trial of the DC study group of the DeCOG	Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO	E4
Sertoli,M.R. et al 1992	Dacarbazine with or without recombinant interferon alpha-2a at different dosages in the treatment of stage IV melanoma patients. Preliminary results of a randomized trial [abstract]	Proceedings of the American Society of Clinical Oncology	A1
Slingerland,M. et al 2012	Severe colitis while responding to ipilimumab in metastatic melanoma	Acta Oncologica	E5
Thomson,D.B. et al 1993	Interferon-alpha 2a does not improve response or survival when combined with dacarbazine in metastatic malignant melanoma: results of a multi-institutional Australian randomized trial	Melanoma research	E4
Vorobiof,D.A. et al 1989	DTIC versus DTIC and recombinant interferon alfa 2b in the treatment of patients with advanced malignant melanoma [abstract]	Proceedings of the American Society of Clinical Oncology	E4
Wagner,S. et al 2005	CPG 7909, a TLR9 Agonist Immunomodulator in Metastatic Melanoma: A Randomized Phase II Trial Comparing Two Doses and in Combination with DTIC [abstract]	Journal of Clinical Oncology : ASCO annual meeting proceedings	E4

Weber,J.S. et al 2009	Randomized phase 2/3 trial of CpG oligodeoxynucleotide PF-3512676 alone or with dacarbazine for patients with unresectable stage III and IV melanoma	Cancer	E4
Young,A.M. et al 2001	Prospective randomized comparison of dacarbazine (DTIC) versus DTIC plus interferon-alpha (IFN-alpha) in metastatic melanoma	Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain	E4

Tabelle 4-143 (Anhang): Liste der Volltexte zur Literaturrecherche am 15.06.2013

Autor / Jahr	Titel	Journal	Ein-/Ausschlusskriterium verletzt
Flaherty,K.T. et al 2012	Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma	The New England journal of medicine	-
Patel,P.M. et al 2011	Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: final results of a randomised phase III study (EORTC 18032)	European journal of cancer (Oxford, England : 1990)	-
Bedikian,A.Y. et al 2011	Phase 3 study of docosahexaenoic acid-paclitaxel versus dacarbazine in patients with metastatic malignant melanoma	Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO	E4
Robert,C. et al 2011	Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma	The New England journal of medicine	-
Babovic,N. et al 2009	Randomized phase II study of dacarbazine (DTIC) with or without carboplatin (CBDCA) in patients with stage IV cutaneous melanoma [Abstract No. 774PD]	Annals of Oncology	E4
Babovic,N. et al 2008	RANDOMIZED PHASE II STUDY OF DACARBAZINE (DTIC) WITH OR WITHOUT CARBOPLATIN (CBDCA) IN PATIENTS WITH STAGE IV CUTANEOUS MELANOMA [Abstract No. 774PD]	Annals of Oncology	E4
Kefford,R.F. et al 2010	A randomized, double-blind, placebo-controlled study of high-dose bosentan in patients with stage IV metastatic melanoma receiving first-line dacarbazine chemotherapy	Molecular cancer	-
Vorobiof,D.A. et al 1989	DTIC versus DTIC and recombinant interferon alfa 2b in the treatment of patients with advanced malignant melanoma [abstract]	Proceedings of the American Society of Clinical Oncology	E4
Buzaid,A.C. et al 1993	Cisplatin (C), vinblastine (V), and dacarbazine (D) (CVD) vs dacarbazine alone in metastatic melanoma: preliminary results of a Phase III cancer community oncology program (CCOP) trial [abstract]	Proceedings of the American Society of Clinical Oncology	E4
Richards,J. et al 2002	A controlled, randomized phase III trial comparing the response to dacarbazine with and without Allovectin-7 (A) in patients with metastatic melanoma [abstract]	Proceedings of the American Society of Clinical Oncology	E2

Aamdal,S. et al 2002	A phase III randomized trial of fotemustine (F) versus decarbazine (DTIC) in patients with disseminated malignant melanoma with or without brain metastases [abstract]	Proceedings of the American Society of Clinical Oncology	A1
Saxman,S.B. et al 1999	A phase III multicenter randomized trial of DTIC, cisplatin, BCNU and tamoxifen versus DTIC alone in patients with metastatic melanoma [abstract]	Proceedings of the American Society of Clinical Oncology	A1
Bella,M. et al 1987	DTIC vs DTIC plus tamoxifen in metastatic malignant melanoma. A prospective randomized trial of the Italian Oncology Group for Clinical Research (GOIRC) [abstract]	Proceedings of the American Society of Clinical Oncology	A1
Sertoli,M.R. et al 1992	Dacarbazine with or without recombinant interferon alpha-2a at different dosages in the treatment of stage IV melanoma patients. Preliminary results of a randomized trial [abstract]	Proceedings of the American Society of Clinical Oncology	A1
Falkson,C.I. et al 1998	Phase III trial of dacarbazine versus dacarbazine with interferon alpha-2b versus dacarbazine with tamoxifen versus dacarbazine with interferon alpha-2b and tamoxifen in patients with metastatic malignant melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study	Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology	E4
McDermott,D.F. et al 2008	Double-blind randomized phase II study of the combination of sorafenib and dacarbazine in patients with advanced melanoma: a report from the 11715 Study Group	Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology	-
Middleton,M. et al 2007	Results of a multicenter randomized study to evaluate the safety and efficacy of combined immunotherapy with interleukin-2, interferon-[alpha]2b and histamine dihydrochloride versus dacarbazine in patients with stage IV melanoma	Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO	E4
Nistico,Pet 2006	Enhancement of Vaccine-Mediated Antitumor Immunity in Melanoma Patients by Dacarbazine Treatment Abstract FC05. 3rd Meeting of the European Association of Dermato-Oncology, Rome 23-25 June 2006	Journal of Investigative Dermatology	E4
Galvez,C.A. et al 1991	Advanced malignant melanoma: DTIC plus rINF-alfa-2b vs. DTIC alone. Abstract 932	European Journal of Cancer	E4
Kirkwood,J.M. et al 1990	Interferon alpha-2a and dacarbazine in melanoma	Journal of the National Cancer Institute	E4
Wagner,S. et al 2005	CPG 7909, a TLR9 Agonist Immunomodulator in Metastatic Melanoma: A Randomized Phase II Trial Comparing Two Doses and in Combination with DTIC [abstract]	Journal of Clinical Oncology : ASCO annual meeting proceedings	E4
Kirkwood,J.M. et al 2005	Long-term survival results of a randomized multinational phase 3 trial of dacarbazine (DTIC) with or without Bcl-2	Journal of Clinical Oncology : ASCO annual meeting proceedings	E4

	antisense (oblimersen sodium) in patients (pts) with advanced malignant melanoma (MM) [abstract]		
Bedikian,A.Y. et al 2006	Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: the Oblimersen Melanoma Study Group	Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology	-
Schadendorf,D. et al 2006	Dacarbazine (DTIC) versus vaccination with autologous peptide-pulsed dendritic cells (DC) in first-line treatment of patients with metastatic melanoma: a randomized phase III trial of the DC study group of the DeCOG	Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO	E4
Avril,M.F. et al 2004	Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study	Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology	E4
Hauschild,A. et al 1992	Outpatient therapy of metastatic melanoma with subcutaneous interleukin 2 interferon alpha-2b and dacarbazine	Journal of Cancer Research & Clinical Oncology	E4
Hill,G.J. et al 1976	DTIC therapy for melanoma: correlation of toxicity with response and longevity in 742 patients	Proceedings of the American Association for Cancer Research	E4
Hauschild,A. et al 2002	Fotemustine (F) versus Dacarbazine (DTIC) as first line treatment in disseminated malignant melanoma (MM) with or without brain metastases (BM): A randomized phase III trial	Annals of Oncology	A1
Young,A.M. et al 2001	Prospective randomized comparison of dacarbazine (DTIC) versus DTIC plus interferon-alpha (IFN-alpha) in metastatic melanoma	Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))	E4
Chiaroni Sileni,V. et al 2001	Phase II randomized study of dacarbazine, carmustine, cisplatin and tamoxifen versus dacarbazine alone in advanced melanoma patients	Melanoma research	E4
Middleton,M.R. et al 2000	Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma	Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology	A2
Chapman,P.B. et al 1999	Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma	Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology	E4
Hill,G.J. et al 1979	DTIC and combination therapy for melanoma. II. Escalating schedules of DTIC with BCNU, CCNU, and vincristine	Cancer treatment reports	E4
Falkson,C.I. 1995	Experience with interferon alpha 2b combined with dacarbazine in the treatment of metastatic malignant melanoma	Medical oncology (Northwood, London, England)	E4
Bajetta,E. et al 1994	Multicenter randomized trial of dacarbazine alone or in combination with two different doses and schedules of interferon alfa-2a in the treatment of advanced melanoma	Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology	E4

Thomson,D.B. et al 1993	Interferon-alpha 2a does not improve response or survival when combined with dacarbazine in metastatic malignant melanoma: results of a multi-institutional Australian randomized trial	Melanoma research	E4
Cocconi,G. et al 1992	Treatment of metastatic malignant melanoma with dacarbazine plus tamoxifen	The New England journal of medicine	E4
Falkson,C.I. et al 1991	Improved results with the addition of interferon alfa-2b to dacarbazine in the treatment of patients with metastatic malignant melanoma	Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology	E4
Ringborg,U. et al 1989	Dacarbazine versus dacarbazine-vindesine in disseminated malignant melanoma: a randomized phase II study	Medical oncology and tumor pharmacotherapy	E4
Perevodchikova, N.J. et al 1986	Die Kombinationschemotherapie des disseminierten Melanoms der Haut unter Einbeziehung von Nitrosomethylharnstoff [Combination chemotherapy of disseminated skin melanoma with nitrosomethylurea]	Archiv fuer Geschwulstforschung	E4
Lopez,M. et al 1984	Controlled study of DTIC versus DTIC plus epirubicin in metastatic malignant melanoma	Investigational new drugs	E4
Luikart,S.D. et al 1984	Randomized phase III trial of vinblastine, bleomycin, and cis-dichlorodiammine-platinum versus dacarbazine in malignant melanoma	Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology	E4
Clunie,G.J. et al 1980	A trial of imidazole carboxamide and corynebacterium parvum in disseminated melanoma: clinical and immunologic results	Cancer	E4
Gough,I.R. et al 1978	Chemoimmunotherapy in disseminated melanoma and colorectal carcinoma	The Australian and New Zealand journal of surgery	E4
Costanza,M.E. et al 1977	Results with methyl-CCNU and DTIC in metastatic melanoma	Cancer	E4
Carter,R.D. et al 1976	DTIC (nsc-45388) and combination therapy for melanoma. I. Studies with DTIC, BCNU (NSC-409962), CCNU (NSC-79037), vincristine (NSC-67574), and hydroxyurea (NSC-32065)	Cancer treatment reports	E4
Bellett,R.E. et al 1976	Randomized prospective trial of DTIC (NSC-45388) alone versus BCNU (NSC-409962) plus vincristine (NSC-67574) in the treatment of metastatic malignant melanoma	Cancer treatment reports	E4
Carbone,P.P. et al 1976	Eastern Cooperative Oncology Group studies with DTIC (NSC-45388)	Cancer treatment reports	E4
Costanza,M.E. et al 1976	Results of a randomized study comparing DTIC with TIC mustard in malignant melanoma	Cancer	E4
Moon,J.H. et al 1975	Comparison of the combination of 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU) and vincristine with two dose schedules of 5-(3,3-dimethyl-1-triazino) imidazole 4-carboxamide (DTIC) in the treatment of disseminated malignant melanoma	Cancer	E4

Robert,C. et al 2013	Selumetinib plus dacarbazine versus placebo plus dacarbazine as first-line treatment for BRAF-mutant metastatic melanoma: a phase 2 double-blind randomised study	The lancet oncology	-
Cui,C. et al 2013	A Phase II, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Trial of Endostar in Patients With Metastatic Melanoma	Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy	-
Daponte,A. et al 2013	Phase III randomized study of fotemustine and dacarbazine versus dacarbazine with or without interferon-alpha in advanced malignant melanoma	Journal of Translational Medicine	E4
Ribas,A. et al 2013	Phase III randomized clinical trial comparing tremelimumab with standard-of-care chemotherapy in patients with advanced melanoma	Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology	E4
Hauschild,A. et al 2012	Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial	Lancet	-
O'Day,S. et al 2011	A randomised, phase II study of intetumumab, an anti-alpha-v-integrin mAb, alone and with dacarbazine in stage IV melanoma	British journal of cancer	-
Chapman,P.B. et al 2011	Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation	The New England journal of medicine	-

Für die beiden Updates der Literaturrecherchen am 02.07.2013 (Abbildung 4-25) und am 08.09.2013 (Abbildung 4-24) wurden keine Volltexte gesichtet.

Zudem wurde eine Literaturrecherche zum indirekten Vergleich von Dabrafenib und Vemurafenib am 09.09.2013 (Abbildung 4-16) durchgeführt. Auch hier wurden die Publikationen auf Basis der Abstracts ausgeschlossen und keine Volltexte gesichtet.

Anhang 4-D: Liste der abgebrochenen Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die abgebrochenen Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-144 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
-	-	-	-	-	-	-
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
-	-	-	-	-	-	-
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

Anhang 4-E: Liste der laufenden Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die laufenden Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-145 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
-	-	-	-	-	-	-
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
BRF113683 (BREAK-3)	ja	ja	nein	ja (⁶² GlaxoSmith Kline Group 2012)	ja NCT01227889 (⁶¹ ClinicalTrials.gov 2010)	ja (⁵ Hauschild et al. 2012)
BRF113220 Part C	nein	ja	nein	ja (¹⁴⁶ GlaxoSmith Kline 2013)	ja NCT01072175 (¹¹⁹ ClinicalTrials.gov 2010)	ja (¹⁴⁷ Flaherty et al. 2012)
MEK115306 (COMBI-d)	nein	ja	nein	nein	ja NCT01584648 (¹¹⁴ ClinicalTrials.gov 2012)	nein
MEK116513 (COMBI-v)	nein	ja	nein	nein	ja NCT01597908 (¹³³ ClinicalTrials.gov 2012)	nein
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.						
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist.						
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

Anhang 4-F: 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 4-146 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 4-146 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-146 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
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	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	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	
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	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?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	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	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

Publikation: Cui C, Mao L, Chi Z et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of endostar in patients with metastatic melanoma. *Molecular Therapy* 2013; [Epub ahead of print].

Tabelle 4-147 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Cui 2013

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Cui 2013
-	Studienziel	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Charakterisierung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Endostar in Kombination mit Dacarbazin bei Patienten mit einem unbehandelten metastasierten Melanom.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppel-blinde, multizentrische, zwei-armige, Placebo kontrollierte Phase II Studie.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben verfügbar
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 18 Jahre. - Unbehandeltes, metastasiertes Melanom mit einer Läsion von mindestens ≥ 1 cm Durchmesser mit einer histologischen, klinischen oder radiologischen Bestätigung. - Karnofsky Performance Score: ≥ 70. - Lebenserwartung ≥ 3 Monate. - Bewertbare Läsionen mittels RECIST v1.1 Kriterienkatalog. - Adäquate Funktion der Nieren, Leber und hämatologische Funktion. <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Frühere Behandlung mit einer systemischen Chemotherapie. - <i>KRAS</i>, <i>NRAS</i> oder <i>BRAF</i> Mutation sowie des <i>c-kit</i> Genes. - Eine akute oder nicht kontrollierte chronische Infektion. - Schwerwiegende frühere Herzerkrankungen (z.B. Herzinsuffizienz, Arrhythmie, instabile Angina oder Myokardinfarkt). - Bekannte metastasierende Erkrankung des Gehirns oder ein sekundärer Tumor. - Von der Norm abweichende Psychologie. - Überempfindlichkeit für Dacarbazin.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Cui 2013
		- Schwangerschaft oder Stillzeit
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	7 Studienzentren in China.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Patienten wurden zufällig im Verhältnis 1:1 auf eine der beiden Behandlungsgruppen verteilt: - Endostar (7,5 mg/m ²) plus Dacarbazin (250 mg/m ² ; iv) - Placebo plus Dacarbazin (250 mg/m ² ; iv) Dacarbazin wurde an den Tagen 1-5 eines 21-tägigen Behandlungszyklus verabreicht. Maximal wurden 12 Behandlungszyklen verabreicht. Endostar wurde an den Tagen 1-14 eines 21-tägigen Behandlungszyklus verabreicht. Maximal wurden 12 Behandlungszyklen verabreicht. Studienmedikation wurde verabreicht bis zum Auftreten von unakzeptabler Toxizität, Tumorprogression oder Tod.
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	Ko-primärer Endpunkt: Gesamtüberleben Die Analyse des primären Endpunktes erfolgte für die ITT-Population. Der Endpunkt Gesamtüberleben war definiert als das Zeitintervall (in Monaten) zwischen Initiierung der Behandlung und Tod jeglicher Ursache. Ko-primärer Endpunkt: Progressionsfreies Überleben Die Analyse des primären Endpunktes erfolgte für die ITT-Population. Der Endpunkt progressionsfreies Überleben war definiert als das Zeitintervall (in Monaten) zwischen Initiierung der Behandlung und klinisch evidenter Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache. Sekundäre Endpunkte In der Studie wurden weitere Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte untersucht, die jedoch im Rahmen der Nutzenbewertung für Dabrafenib ohne Bedeutung sind. Diese Endpunkte wurden daher in Anhang 4 F nicht weiter betrachtet.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben verfügbar.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Kalkulation der Fallzahl erfolgte für den primären Endpunkt progressionsfreies Überleben (ITT-Analyse).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Cui 2013
		<p>Unter Berücksichtigung einer Dropout-Rate sah die Fallzahlplanung die Randomisierung von 120 Patienten vor, 60 Patienten in jeder Behandlungsgruppe. Eine Fallzahl von 92 Patienten ergab eine statistische Power von 80% um eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens um 1,6 Monaten mit einem Typ I Fehler von 0,05 nachweisen zu können.</p> <p>Die geplante Dauer des Patienteneinschlusses betrug ein Jahr, der geplante Follow-Up Zeitraum betrug 1,5 Jahre.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es wurde keine Interim Analyse durchgeführt.</p> <p>Die Studie wurde nicht vorzeitig abgebrochen.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben verfügbar.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Berücksichtigung von zufälligen 2er Blocks.
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	Eine einfache stratifizierte Randomisierung mit zufälligen 2er Blocks wurde berücksichtigt, um eine prospektive Randomisierung zu gewährleisten.
10	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p>	Die zufällige Zuteilung der Patienten auf die beiden Behandlungsarme erfolgte durch hierfür vorgesehenes Studienpersonal in jedem Studienzentrum. Die Zuteilung erfolgte doppel-blind, weder den Prüfarzten noch den Patienten war die zugeteilte Studienmedikation bekannt. Die Patienten wurden durch die Prüfarzte in die Studie aufgenommen.
11	Verblindung	
11a	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?	Randomisierte, doppel-blinde, multizentrische, zwei-armige, Placebo kontrollierte Phase II Studie.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Angaben verfügbar
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Ko-primärer Endpunkt: progressionsfreies Überleben</p> <p>Für den primären Endpunkt wurde angenommen, dass das mediane progressionsfreie Überleben unter Behandlung mit</p>

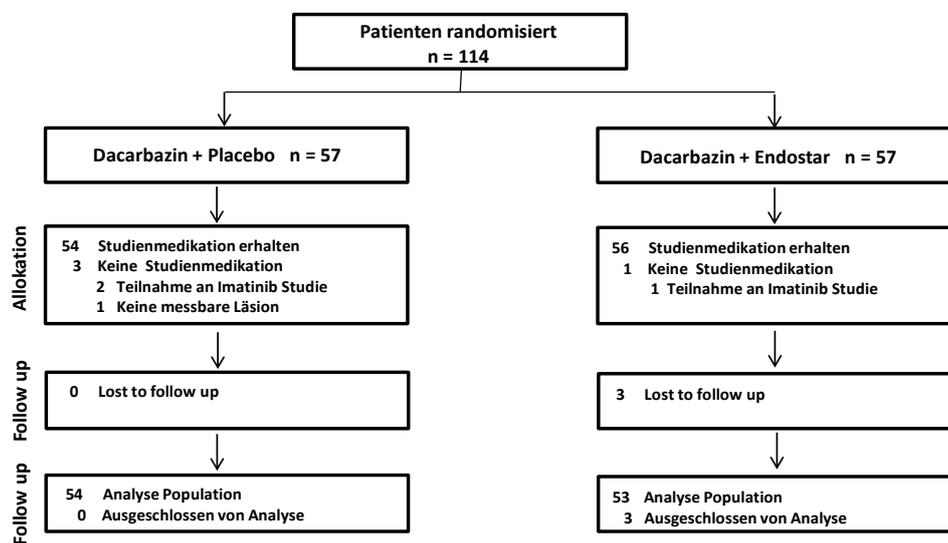
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Cui 2013
		Dacarbazin 1,9 Monate beträgt. Für die vergleichende Analyse des progressionsfreien Überlebens wurde ein Log-Rank Test angewandt, mit einem zweiseitigen 95% Konfidenzintervall für die Berechnung des medianen progressionsfreien Überleben. Weiterhin wurde das Hazard Ratio mit 95% Konfidenzintervall berechnet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen Für die ko-primären Endpunkte progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben wurden folgende Subgruppenanalysen durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> - Alter (<60; ≥60 Jahre) - Geschlecht (männlich, weiblich) - Ulzeration (ja, nein) - Stadium Metastasen (M1a; M1b; M1c) - Tumorsubtypen: (Acral, Mucosal, CSD, NCSD, UP) - LDH (>ULN, normal)
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
13a	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	Endostar + Dacarbazin a) n=54 b) n=54 c) n=54 Placebo + Dacarbazin a) n=56 b) n=56 c) n=56 Von den insgesamt dem Endostar + Dacarbazin zugeordneten 57 Patienten wurden 3 Patienten nicht in der Studie berücksichtigt und erhielten keine Studienmedikation. Begründung hierfür war die Teilnahme an einer klinischen Studie mit Imatinib (n=2) und das Fehlen von messbaren Läsionen. Von den insgesamt dem Placebo + Dacarbazin zugeordneten 57 Patienten wurde 1 Patient nicht in der Studie berücksichtigt und erhielten keine Studienmedikation. Begründung hierfür war die Teilnahme an einer klinischen Studie mit Imatinib (n=1). Insgesamt trat bei 45 Patienten im Placebo-Behandlungsarm und 43 im Endostar + Dacarbazin eine Krankheitsprogression auf.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Es gab keine Lost-to-follow-up-Patienten im Dacarbazin + Placebo Behandlungsarm. Es gab drei Lost-to-follow-up-Patienten im Dacarbazin + Endostar Behandlungsarm.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Cui 2013
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Zeitpunkt des first Patient in war Dezember 2008, Zeitpunkt des Data Cut-offs war November 2011.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde nicht vorzeitig abgebrochen und publiziert.

a: nach CONSORT 2010.

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

Flow chart: Cui 2013



Quelle: Cui 2013

Publikation: Robert C, Dummer R, Gutzmer R et al. Selumetinib plus dacarbazine versus placebo plus dacarbazine as first-line treatment for BRAF-mutant metastatic melanoma: a phase 2 double-blind randomised study. Lancet Oncology 2013; [Epub ahead of print].

Tabelle 4-148 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Robert 2013

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Robert 2013
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombinationsbehandlung mit Selumetinib und Dacarbazin als Erstlinientherapie für Patienten mit einem BRAF Mutation positiven fortgeschrittenen kutanen oder unbekanntem primärem Melanom.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppel-blinde, multizentrische, zwei-armige, Placebo kontrollierte Phase II Studie.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben verfügbar.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥18 Jahre. - Histologisch oder zytologisch bestätigtes, fortgeschrittenes BRAF Mutation positives, kutanes oder unbekanntes primäres Melanom. - WHO Performance Status: 0-1. - Adäquate Funktion der Nieren, Leber und hämatologischen Funktion. - Patienten mit Hirnmetastasen oder Rückenmark-Kompression konnten eingeschlossen werden sofern asymmetrisch, behandelt und stabil nach Absetzen der Behandlung für mindestens 3 Monaten. <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - LDH ≥2mal den oberen Grenzwert des Normbereichs. - Frühere Behandlung mit einer zytotoxischen Chemotherapie, Biochemotherapie, CTLA4-blockierende monoklonale Antikörper zur Behandlung eines fortgeschrittenen Melanoms. - Adjuvante Biochemotherapie mit Temozolomid oder Dacarbazin. - Frühere Behandlung mit MEK, RAF oder RAS Inhibitoren. - Frühere isolierte Extremitätenperfusion (außer mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Robert 2013
		Dacarbazin). - Frühere Monotherapie mit Zytokinen (IL2, Interferon, GM-CSF), adjuvante anti-CTLA4 Therapie, Vakzine oder adjuvante Biochemotherapie (außer Dacarbazin oder Temozolomid).
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	44 Studienzentren in 12 Ländern: Frankreich, Deutschland, Niederlande, Norwegen, Spanien, Schweden, Schweiz, Großbritannien, Tschechische Republik, Ungarn, Brasilien und USA.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Patienten wurden zufällig im Verhältnis 1:1 auf eine der beiden Behandlungsgruppen verteilt: - Selumetinib (75 mg BID) plus Dacarbazin (1.000 mg/m ² ; iv) - Placebo plus Dacarbazin (1.000 mg/m ² ; iv) Dacarbazin wurde an Tag 1 eines 21-tägigen Behandlungszyklus verabreicht. Maximal wurden 8 Behandlungszyklen verabreicht. Die Behandlung mit Dacarbazin konnte fortgesetzt werden, sofern dies nicht lokalen Behandlungsstandards widersprach. Selumetinib wurde BID verabreicht. Die Selumetinib Dosierung konnte bis zu 3-mal reduziert werden um auftretende Nebenwirkungen zu reduzieren. Nach Reduktion konnte die Dosierung nicht wieder auf die ursprüngliche Dosierung erhöht werden. Die Studienmedikation wurde abgesetzt bei Auftreten von Nebenwirkungen vom Grade 3 oder höher oder bei intolerablen Nebenwirkungen, unabhängig vom Schweregrad. Nach Krankheitsprogression konnten die Patienten weitere Krebstherapien ohne Einschränkung erhalten.
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	Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben Die Analyse des primären Endpunktes erfolgte für die ITT-Population. Der Endpunkt Gesamtüberleben war definiert als das Zeitintervall (in Monaten) zwischen Randomisierung und Tod jeglicher Ursache. Sekundärer Endpunkt: Progressionsfreies Überleben Die Analyse des sekundären Endpunktes erfolgte für die ITT-Population. Der Endpunkt progressionsfreies Überleben war definiert als das Zeitintervall (in Monaten) zwischen Randomisierung und Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache. Weitere sekundäre Endpunkte

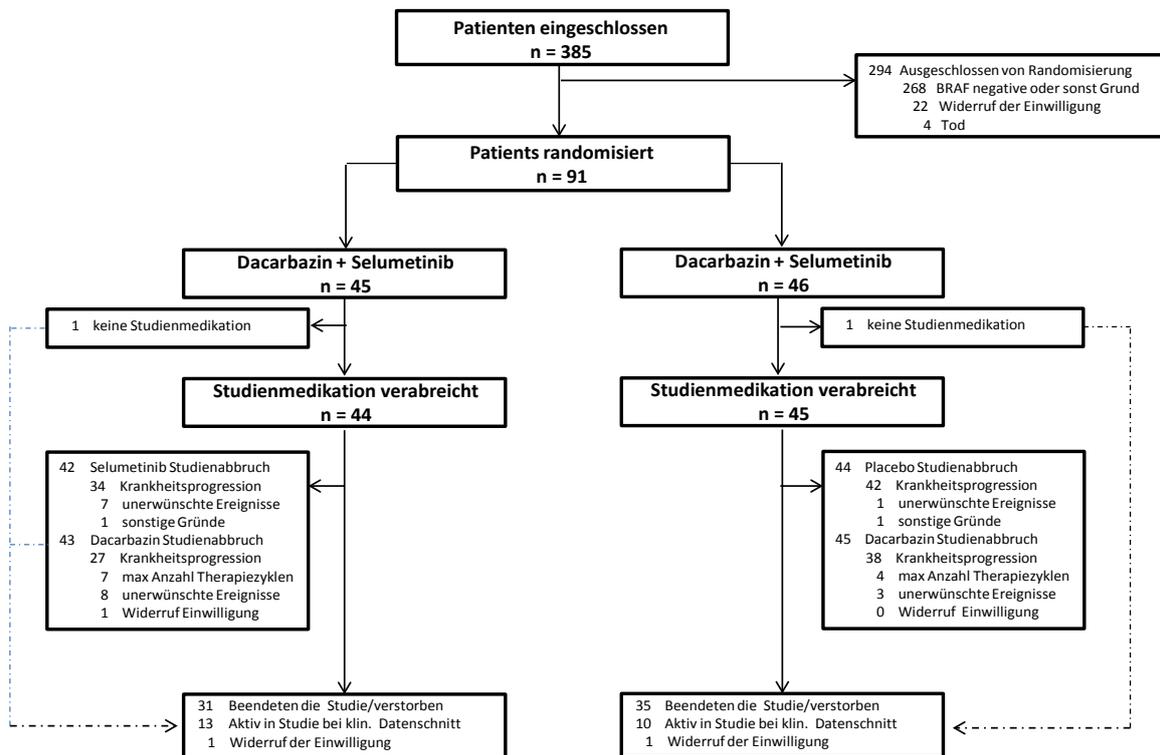
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Robert 2013
		In der Studie wurden weitere Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte untersucht, die jedoch im Rahmen der Nutzenbewertung für Dabrafenib ohne Bedeutung sind. Diese Endpunkte wurden daher in Anhang 4 F nicht weiter betrachtet.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die Publikation enthält keine Angaben zu möglichen Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Kalkulation der Fallzahl erfolgte für den primären Endpunkt Gesamtüberleben (ITT-Analyse). Die primäre Analyse des Gesamtüberlebens war geplant nach dem Auftreten von mindestens 58 Todesfällen wofür eine Randomisierung von 91 Patienten in die Studie erforderlich war. Dies ergab eine statistische Power von 80% um einen Hazard Ratio von 0,57, bei einem einseitigen α -Fehler von 0,10, für Todesfälle jeglicher Ursache zu detektieren. Für diese Phase II Studie zum Nachweis einer verbesserten Wirksamkeit wurde die Fallzahl bestimmt unter Berücksichtigung eines einseitigen Signifikanzniveaus von 0,10.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die Publikation enthält keine Angaben zu geplanten oder durchgeführten Interimanalysen. Die Studie wurde nicht vorzeitig abgebrochen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung der Studienmedikation erfolgte verblindet und zentral mittels eines interaktiven Spracherkennungssystem.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 unter Berücksichtigung von 4-er Blöcken in einen der beiden Behandlungsarme randomisiert.
9	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	Die Randomisierung erfolgte verblindet und zentral mittels eines interaktiven Spracherkennungssystem (IVRS) welches die Zuordnung von Randomisierungsnummern und die Kodierung der Studienmedikation vornahm.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die zufällige Zuteilung der Patienten auf die beiden Behandlungsarme erfolgte zentral durch ein Spracherkennungssystem. Die Patienten wurden durch den Prüfarzt in die Studie aufgenommen. Patienten, Prüfarzte und Studienpersonal waren verblindet.
11	Verblindung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Robert 2013
11a	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?	Randomisierte, doppel-blinde, multizentrische, zwei-armige, Placebo kontrollierte Phase II Studie. Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal waren verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Angaben verfügbar
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Für diese Phase II Studie zum Nachweis einer verbesserten Wirksamkeit wurde die Fallzahl bestimmt unter Berücksichtigung eines einseitigen Signifikanzniveaus von 0,10. Resultate mit einem einseitigen p-Wert von <0,1 wurden als vielversprechend aber nicht definitiv bewertet, da eine Wahrscheinlichkeit von <10% bestand, dass das beobachtete Resultat keinem realen Behandlungseffekt entsprach.</p> <p>Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben Der primäre Endpunkt wurde für die ITT-Population bestimmt. Die Berechnung erfolgte mit einem Cox-Hazard Modell bestimmt, unter Berücksichtigung der Ko-Variablen Behandlungseffekt, WHO Performance Status zur Baseline, LDH Level zur Baseline, dem histopathologischen Tumortyp und Metastasen-Status.</p> <p>Sekundärer Endpunkt: Progressionsfreies Überleben Der sekundäre Endpunkt progressionsfreies Überleben wurde analysiert mittels einer gruppierten Überlebensanalyse und zensierten Intervallen (0-18, 18-30, 30-42 und >42 Wochen). Kaplan-Meier Schätzungen der lebenden, progressionsfreien Patienten nach 6 Monaten wurden berechnet und zwischen beiden Behandlungsgruppen verglichen. Weiterhin wurde der log HR bestimmt mit einem 80% Konfidenzintervall. Die Anzahl der Patienten mit einer objektiven Progression zwischen beiden Behandlungsarmen wurde mittels einem logistischen Regressionsmodells, unter Berücksichtigung der gleichen Ko-Variablen wie bei der Analyse des Gesamtüberlebens, miteinander verglichen.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die Publikation enthält keine Angaben zu geplanten oder durchgeführten Subgruppen- und adjustierten Analysen.
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für	Selumetinib + Dacarbazin

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Robert 2013
	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	a) n=45 b) n=44 c) n=45 Placebo + Dacarbazin a) n=46 b) n=45 c) n=46 Von den insgesamt 45 Patienten, die dem Selumetinib + Dacarbazin Behandlungsarm zugeordnet waren, erhielt ein Patient keine Studienmedikation. Dieser Patient wurde in der ITT-Analyse der Wirksamkeitsendpunkte berücksichtigt, nicht jedoch in der Analyse der Sicherheit und Verträglichkeit. Von den insgesamt 46 Patienten, die dem Selumetinib + Dacarbazin Behandlungsarm zugeordnet waren, erhielt ein Patient keine Studienmedikation. Dieser Patient wurde in der ITT-Analyse der Wirksamkeitsendpunkte berücksichtigt, nicht jedoch in der Analyse der Sicherheit und Verträglichkeit.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Von der ITT-Analyse der Wirksamkeitsendpunkte wurden keine randomisierten Patienten ausgeschlossen. Von der Analyse der Sicherheit und Verträglichkeit wurde in jedem Behandlungsarm je ein Patient ausgeschlossen, dem keine Studienmedikation verabreicht wurde. In beiden Behandlungsarmen zog jeweils ein Patient seine Einwilligung zur weiteren Teilnahme an der Studie zurück.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Zeitraum der Randomisierung in die Studie: Juli 2009 bis April 2010.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde nicht vorzeitig abgebrochen und publiziert.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

Flow chart: Robert 2013



Quelle: Robert 2013

Studientitel: MEK114267, a Phase III randomized, open-label study comparing GSK1120212 to chemotherapy in subjects with advanced or metastatic BRAF V600E/K mutation-positive melanoma.

Vollpublikation: Flaherty KT, Robert C, Hersey P et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med 2012; 367, 107-114

Tabelle 4-149 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Flaherty 2012 (METRIC)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Flaherty 2012
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Trametinib (GSK1120212) versus Chemotherapie (Dacarbazine oder Paclitaxel) bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem BRAF-V600E/K Mutation positivem Melanom</p> <p>Primäre Fragestellung</p> <p>Nachweis der Überlegenheit von Trametinib (GSK1120212) versus Chemotherapie (Dacarbazin oder Paclitaxel) bezüglich des primären Studienendpunktes progressionsfreies Überleben bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem BRAF-V600E Mutation positivem Melanom ohne frühere Hirnmetastasen (primäre Studienpopulation zur Untersuchung der Wirksamkeit)</p> <p>Sekundäre Fragestellungen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Charakterisierung des progressionsfreien Überlebens in einer Subgruppe der primären Wirksamkeitspopulation ohne Chemotherapie-Vortherapie zur Behandlung eines fortgeschrittenen oder metastasierten Melanoms und einer Subgruppe mit Chemotherapie-Vortherapie zur Behandlung eines fortgeschrittenen oder metastasierten Melanoms. - Charakterisierung der Gesamtansprechrates und der Dauer der Ansprechens bei Patienten mit BRAF-V600E Mutation positivem Melanom, unabhängig von einer Chemotherapie-Vorbehandlung oder Vorgeschichte mit Hirnmetastasen. - Charakterisierung der Gesamtansprechrates und der Dauer der Ansprechens in Patienten mit BRAF-V600K Mutation positivem Melanom, unabhängig von einer Chemotherapie-Vorbehandlung oder Vorgeschichte mit Hirnmetastasen. - Weitere Charakterisierung der Wirksamkeit in der primären Wirksamkeitspopulation bezüglich der Endpunkte Gesamtüberleben, Gesamtansprechrates und Dauer des Ansprechens. - Weitere Charakterisierung der Wirksamkeit in der gesamten Studienpopulation bezüglich der Endpunkte progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben, Gesamtansprechrates und Dauer des Ansprechens. - Charakterisierung der Wirksamkeit in der Crossover

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Flaherty 2012
		<p>Studienpopulation bezüglich der Endpunkte progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechrage und Dauer des Ansprechens.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Untersuchung der Sicherheit von Trametinib in Patienten mit metastasiertem Melanom. <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> - Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQL) bei Patienten mit Trametinib-Behandlung versus einer Behandlung mit Chemotherapie. - Pharmakokinetik und Pharmakodynamik. - Verschiedene translationale Zielsetzungen. <p>BRAF Assay Validierung</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bestimmung der Übereinstimmungsrate zwischen dem ASPCR Assay zum Nachweis von BRAF Mutationen zum Studieneinschluss und dem Companion Diagnostic Assay mit Ziel einer Zulassung durch die regulatorischen Behörden.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Randomisierte, offene, multizentrische, aktiv kontrollierte Phase III Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Trametinib versus Chemotherapie (Dacarbazin oder Paclitaxel)</p> <p>In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit histologisch bestätigtem fortgeschrittenem oder metastasiertem (Stage IIIC oder Stage IV) BRAF-V600E/K Mutation positivem Melanom. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung oder mit maximal einer Chemotherapie-Vorbehandlung gegen ein fortgeschrittenes oder metastasiertes Melanom.</p> <p>2:1 Randomisierung in die parallelen Behandlungsarme mit</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trametinib (2 mg QD, oral) und - Dacarbazin (1.000 mg/m², iv, alle drei Wochen) oder Paclitaxel (175 mg/m², iv, alle drei Wochen). Die Entscheidung für eine der beiden Vergleichstherapien oblag dem Prüfarzt. Voraussetzung war, dass der Patient in der Vergangenheit die gewählte Studienmedikation noch nicht erhalten hatte. <p>Die Verabreichung der Studienmedikation erfolgte bis zur Krankheitsprogression, Tod oder Beendigung der Studie. Patienten mit Krankheitsprogression unter Behandlung mit Chemotherapie (Dacarbazin oder Paclitaxel) erhielten die Möglichkeit zur Fortsetzung der Behandlung mit Trametinib (Crossover Behandlung). Die Dokumentation von Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte wurde in der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Flaherty 2012
		<p>Crossover Population fortgesetzt.</p> <p>Im Fall einer bestätigten Krankheitsprogression unter Behandlung mit Dacarbazin/Paclitaxel bestand für die Patienten die Möglichkeit eines Crossover vom Dacarbazin/Paclitaxel-Behandlungsarm in den Trametinib-Behandlungsarm, sofern die präspezifizierten Einschlusskriterien erfüllt waren.</p> <p>Um mögliche Verzerrungen durch das offene Design der Studie zu minimieren, wurde ein Verblindungsplan für das Datenmanagement (Data Management Study Blinding Plan) umgesetzt. Das Studienteam verblieb verblindet für die Analyse der Wirksamkeitsdaten. Jede durchgeführte Analyse unter Beteiligung des Studienteams erfolgte unter Anwendung von zufällig generierten Patientenidentifikationsnummern, um eine mögliche Identifizierung der Patienten zu verhindern.</p> <p>Ein zusätzlich durchgeführter Review der Wirksamkeit von Trametinib und Dacarbazin/Paclitaxel durch unabhängige Experten wurde verblindet durchgeführt.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 01 vom 19. Oktober 2010</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Änderung des primären Endpunktes zu progressionsfreiem Überleben (PFS). Ergänzung der Studie um eine Trametinib Crossover Phase des Chemotherapie-Behandlungsarmes auf Grundlage einer Empfehlung der Zulassungsbehörde. ○ Verschiedene Anpassungen der augenärztlichen Untersuchungen in der Studie unter Berücksichtigung der augenärztlichen Praxis in verschiedenen Ländern, inklusive: <ul style="list-style-type: none"> ○ Nichtberücksichtigung einer Perimetrie als Ausschlusskriterium. ○ Änderung der Einstufung von Konsultationen bei Retinaspezialisten von „erforderlich“ zu „empfohlen“, sofern verfügbar, sowie Änderungen der Anforderungen an Aufnahmen des Augenhintergrundes. ○ Empfehlung zur vollständigen Durchführung von diagnostischen Untersuchungen, in Übereinstimmung mit länderspezifischen Standards, bei Patienten mit Verdacht auf einen retinalen Venenverschluss oder eine schwere zentrale Retinopathie ○ Änderung der Einschlusskriterien und Erlaubnis einer Vorbehandlung mit Ipilimumab in der adjuvanten Behandlungssituation, um die Zielpopulation zu vergrößern. ○ Änderung der Ausschlusskriterien und Erlaubnis, Patienten mit früheren Hirnmetastasen in die Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Flaherty 2012
		<p>aufnehmen zu können, sofern spezielle Bedingungen erfüllt sind.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Ergänzung um eine Zeit und Ereignistabelle für die Crossover Studienergänzung. ○ Kleinere administrative Änderungen und Verbesserungen der Rechtschreibung. Korrektur der Eudra-CT Nummer. <p>Amendment 02 vom 2. Mai 2012</p> <ul style="list-style-type: none"> - Modifikation der Kriterien für die Randomisierung und die Crossover Studienphase. Änderung der Dauer der Empfängnisverhütung, modifizierte Anforderungen an die Tumorgewebeproben für die BRAF Mutationsbestimmung und Berücksichtigung der direkten Fundoskopie als eine optionale ophthalmologische Untersuchung. <ul style="list-style-type: none"> ○ Änderung der Einschlusskriterien, um anzuzeigen, dass für Patienten mit einer früheren Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen bzw. metastasierten Erkrankung, eine dokumentierte Krankheitsprogression vor Randomisierung erforderlich ist. ○ Änderung der Einschlusskriterien für Patienten mit Hirnmetastasen, um anzuzeigen, dass eine frühere Strahlentherapie des gesamten Gehirns im Rahmen der Studie nicht erlaubt ist und dass eine Bestätigung erforderlich ist, für einen stabilen und/oder nicht erkennbaren Krankheitszustand vor Randomisierung. ○ Berücksichtigung von Patienten für die Crossover Behandlungsphase, welche die Chemotherapie aus anderen Gründen als eine Krankheitsprogression beenden, keine weitere Krebstherapie erhalten nach Beendigung der randomisierten Studienmedikation und eine dokumentierte Krankheitsprogression erleiden. ○ Korrektur der Laborwerte für die Dosismodifikation im Chemotherapie-Behandlungsarm. ○ Zusätzliche Berücksichtigung einer palliativen Begleittherapie in der Liste der verbotenen medikamentösen Therapien. ○ Beendigung der Berücksichtigung von Gewebeproben für einen BRAF Mutationstest von bis zu 6 Monaten vor Randomisierung. ○ Berücksichtigung einer direkten Fundoskopie als eine optionale ophthalmologische Untersuchung zum Screening. ○ Änderung der erforderlichen adäquaten Empfängnisverhütung für Frauen im gebärfähigen Alter auf 16 Wochen nach Beendigung der Studienmedikation. ○ Hinweis, dass aktuelles Tumorgewebe für den BRAF Mutationstest bevorzugt zu berücksichtigen ist, aber das Gewebe vom primär behandelnden Zentrum ebenfalls akzeptabel ist. ○ Korrektur geringfügiger administrativer und typographischer Fehler und Klarstellungen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Flaherty 2012
		<p>Amendment 03 vom 3. Oktober 2011</p> <ul style="list-style-type: none"> - Berücksichtigung von Patienten mit einer BRAF-V600E Mutation ohne Krankheitsvorgeschichte mit früheren Hirnmetastasen als primäre Population für die Wirksamkeitsuntersuchung. <p>Die Änderung berücksichtigte Phase II Daten, die erkennen lassen, dass Patienten mit BRAF-V600E Mutation ein besseres progressionsfreies Überleben erwarten lassen als die Gesamt-Studienpopulation. Die Änderung stellte sicher, dass der Fokus der Studie auf Patienten liegt, die höchstwahrscheinlich von einer Behandlung mit Trametinib profitieren. Die Änderung des primären Endpunktes erfolgte vor Data Base Freeze für die PFS Analyse.</p> <p>Amendment 04 vom 27. Januar 2012</p> <p>In einem Dear Investigator Letter vom 9. Januar 2012 wurde darauf hingewiesen, dass bei Behandlung mit Trametinib Hypertension oder eine Verschlimmerung einer bereits bestehenden Hypertension, auftreten kann.</p> <p>Amendment 06 vom 16. Februar 2012</p> <p>Die geplante primäre Analyse war beendet am 27 Januar 2012 inklusive eines Reviews durch ein unabhängiges Data Monitoring Committee (IDMC). Das IDMC empfahl daraufhin ein sofortiges Crossover von allen Patienten im Chemotherapie-Behandlungsarm zu einer Behandlung mit Trametinib. Die Empfehlung resultierte aus der klinisch bedeutsamen und statistisch signifikanten Verbesserung des Endpunktes progressionsfreies Überleben unter Behandlung mit Trametinib versus Chemotherapie. Das Sicherheitsprofil für Trametinib war konsistent mit Ergebnissen aus früheren Studien.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Histologisch gesichertes, nicht resezierbares (Stadium IIIC) oder metastasiertes (Stadium IV), kutanes, BRAF-V600E/K Mutation positives Melanom. - Keine oder maximal eine Chemotherapie Vortherapie zur Behandlung eines fortgeschrittenen oder metastasierten Melanoms. - Nachweisbare Erkrankung entsprechend den RECIST v1.1 Kriterien. - Performance Status 0-1 der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) - Adäquate Organfunktion

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Flaherty 2012
		<p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vorbehandlung mit BRAF/MEK Inhibitoren oder Ipilimumab zur Behandlung fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankungen. - Große chirurgische Eingriffe, ausgedehnte Strahlentherapie, Chemotherapie mit einer verzögerten Toxizität, biologische Therapien oder Immuntherapie innerhalb der letzten 21 Tage. Ebenso bei täglich oder wöchentlich verabreichter Chemotherapie während der letzten 14 Tage mit dem Potential für eine verzögerte toxische Reaktion. - Frühere maligne Erkrankung. Ausnahme Patienten, die in den letzten 3 Jahren erkrankungsfrei waren oder Patienten mit komplett reseziertem nicht-malignem Hautkrebs. - Jede ernsthafte und/oder instabile medizinische (Ausnahme maligne Erkrankung wie zuvor definiert) oder psychiatrische Erkrankung, oder sonstige Krankheitszustände, die sich auf die Sicherheit des Patienten, die Einwilligung in die Studie und Adhärenz auswirken könnte. - Hirnmetastasen mit Ausnahme von (Bestätigung durch den GSK Studienmonitor zwingend erforderlich): <ul style="list-style-type: none"> o Chirurgische Vorbehandlung oder stereotaktische Strahlentherapie o Hirnläsionen, sofern diese stabil sind (z.B. kein Anstieg der Größe) oder bei nicht mehr vorliegenden Hirnläsionen mit Bestätigung für einen Zeitraum von ≥ 90 Tage vor Randomisierung in die Studie. o Asymptomatisch, ohne Notwendigkeit einer Behandlung mit Kortikosteroiden für einen Zeitraum ≥ 30 Tagen vor Randomisierung. - Keine Verabreichung von Enzym-induzierenden antikonvulsiven Medikamente für ≥ 30 Tage vor Randomisierung. - Kardiovaskuläre Krankheitsvorgeschichte oder Nachweis eines kardiovaskulären Krankheitsrisikos - Krankheitsvorgeschichte oder Nachweis bzw. Risiko für einen Netzhautvenenverschluss oder eine schwere zentrale Retinopathie.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor der Studie Glaxo SmithKline</p> <p>Unterzeichner des Sponsors Michael Streit, MD, MBA</p> <p>Leitender Prüfarzt Keith Flaherty, MD</p> <p>Statistischer Analyseplan Steve Lane</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Flaherty 2012
		<p>Studienmanagement und Monitoring GlaxoSmithKline</p> <p>Tumorgewebeprobe für BRAF Mutationstest Response Genetics Inc., Los Angeles</p> <p>Hämatologie und chemisches Labor Covance, Princeton, USA</p> <p>cfDNA basierter Nachweis von BRAF-V600E Mutationen Inostics, Baltimore, USA</p> <p>Zentrale Auswertung von CT, MRI, EKG und weiteren bildgebenden Verfahren Perceptive Informatics, Waltham, USA</p> <p>Studienzentren 86 Studienzentren in 19 Ländern; darunter Argentinien (1), Australien (8), Österreich (2), Belgien (6), Kanada (8), Tschechische Republik (2), Frankreich (8), Deutschland (9), Griechenland (3), Italien (4), Neuseeland (2), Norwegen (1), Polen (3), Russland (4), Schweden (5), Schweiz (1), Großbritannien (9), Ukraine (6) und USA (4)</p>
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Die in der Studie eingesetzte Studienmedikation war:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trametinib (2 mg QD, oral) und - Dacarbazin (1.000 mg/m², iv, alle drei Wochen) oder Paclitaxel (175 mg/m², iv, alle drei Wochen). Die Entscheidung für eine der beiden Vergleichstherapien oblag dem Prüfarzt. Voraussetzung war, dass der Patient die gewählte Studienmedikation nicht in der Vergangenheit erhalten hatte. <p>Die Studienmedikation wurde für alle Patienten kontinuierlich verabreicht bis zur Progression der Erkrankung, Tod oder Beendigung der Studie.</p> <p>Für Patienten mit Krankheitsprogression unter Behandlung mit Chemotherapie bestand optional die Möglichkeit die Studie unter Behandlung mit Trametinib fortzusetzen (Crossover Studienphase)</p> <p>Trametinib Die Einnahme von Trametinib sollte nüchtern erfolgen, entweder mindestens eine Stunde vor einer Mahlzeit oder mindestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit.</p> <p>Dacarbazin oder Paclitaxel Als Referenzsubstanzen in dieser offenen Studie wurde kommerzielles, lokal verfügbares Dacarbazin oder Paclitaxel verabreicht.</p> <p>Trametinib Crossover Für Patienten, bei denen es unter Behandlung mit</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Flaherty 2012
		<p>Chemotherapie (Dacarbazin, Paclitaxel) zu einer Krankheitsprogression kam, bestand die Möglichkeit der Therapiefortsetzung (Crossover) mit Trametinib.</p> <p>Voraussetzung für die Fortsetzung der Therapie war, dass die Patienten in die Crossover Studienphase einwilligten, die Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1 Kriterien dokumentiert waren und von einem unabhängigen Review-Board bestätigt wurde.</p> <p>Patienten im Dacarbazin/Paclitaxel-Behandlungsarm, welche die Studie wegen einem unerwünschten Ereignis, Studienabbruch oder einem sonstigen Grund (außer Krankheitsprogression) beendeten, waren nicht unmittelbar geeignet für einen Einschluss in den Crossover Behandlungsarm. Patienten, welche die Behandlung mit Dacarbazin/Paclitaxel beendeten und keine weitere Anti-Krebstherapie erhielten, konnten bei einer auftretenden Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1 Kriterien in den Crossover Behandlungsarm randomisiert werden.</p> <p>Alle Patienten, die permanent aus der Studie ausschieden, wurden nach Ausscheiden weiter beobachtet, um Daten zum Überleben, der Krankheitsprogression (sofern zutreffend) und der Verabreichung weiterer Krebstherapien zu erheben. Zu diesem Zweck wurden die Patienten alle 12 Wochen bis zum Tod oder Studienende kontaktiert.</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>Primärer Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)</p> <p>Progressionsfreies Überleben (PFS) war der primäre Endpunkt der klinischen Studie und definiert als das Zeitintervall (in Monaten) zwischen Randomisierung und der frühesten dokumentierten radiologischen Progression oder Tod durch jegliche Ursache. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte offen, die Analyse des Endpunktes erfolgte verblindet. Die Analyse des primären Endpunktes erfolgte für die ITT-Population.</p> <p>Die Feststellung einer Krankheitsprogression erfolgte unter Berücksichtigung der RECIST v1.1 Kriterien, durch den Prüfarzt.</p> <p>Der Progressionszeitpunkt wurde ergänzend zum Prüfarzt durch unabhängige Gutachter verifiziert und in einer zweiten, unabhängigen Analyse berichtet.</p> <p>Ergänzend wurde das progressionsfreie Überleben für die Crossover Population bestimmt, definiert als das Zeitintervall zwischen der ersten Verabreichung von Dabrafenib und dem frühesten Auftreten einer erneuten Krankheitsprogression oder Tod durch jegliche Ursache.</p> <p>Sekundärer Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)</p> <p>Der sekundäre Endpunkt Gesamtüberleben war definiert als das Zeitintervall (in Monaten) zwischen Randomisierung und</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Flaherty 2012
		<p>Tod, unabhängig von der Todesursache. Alle Todesfälle wurden eingeschlossen, unabhängig von der Ursache. Patienten, die im Verlauf der Studie nicht verstarben, wurden auf den Zeitpunkt des letzten Studienkontaktes zensiert.</p> <p>Die Analyse des Gesamtüberlebens berücksichtigte alle Todesfälle, inklusive Todesfälle die während der Crossover Behandlungsphase auftraten. Die Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben erfolgte für die ITT-Population.</p> <p>Sekundärer Endpunkt: Tumoransprechen</p> <p>Der sekundäre Endpunkt Tumoransprechen (overall response rate, ORR) war definiert als der Prozentsatz der Patienten, für die ein vollständiges (complete response, CR) oder teilweises (partial response, PR) Tumoransprechen bestätigt wurde. Der Nachweis eines vollständigen oder teilweisen Tumoransprechens erfolgte unter Anwendung der RECIST v1.1. Kriterien.</p> <p>Für die Berechnung des Tumoransprechens wurde sowohl die Einschätzung des Prüfarztes als auch eines unabhängigen Gutachters berücksichtigt. Berücksichtigt wurden bestätigte und nicht bestätigte Befunde. Für alle Patienten in der ITT-Population wurde der Zeitpunkt des erstmaligen Nachweises eines vollständigen oder partiellen Tumoransprechens dokumentiert und die Dauer bis zum erstmaligen Nachweis einer Krankheitsprogression oder Tod, bestimmt.</p> <p>Die Berechnung des Tumoransprechens für die randomisierten Behandlungsarme erfolgte für die ITT-Population der Studie. Die Berechnung des Tumoransprechens für den Crossover Behandlungsarm erfolgte für die Crossover Population.</p> <p>Die Ansprechraten zwischen den randomisierten Behandlungsarmen wurden mit dem Fisher Exact Test analysiert, ein 95% Konfidenzintervall wurde für den Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bestimmt.</p> <p>Sekundärer Endpunkt: Patientenrelevante Lebensqualität</p> <p>Die patientenrelevante Lebensqualität wurde mit zwei validierten Instrumenten untersucht: EORTC-QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30) und dem EQ-5D (EuroQol 5D).</p> <p>Änderungen der mittleren Scores im Verlauf der Studie wurden mit einem ANCOVA Kovarianz-Modell unter Berücksichtigung des Messwertes zur Baseline als Kovariable.</p> <p>Sekundärer Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit</p> <p>Die Analyse der Sicherheit und Verträglichkeit erfolgte für die Sicherheitspopulation, welche alle Patienten berücksichtigte, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Es wurde kein formaler Test auf Unterschiede zwischen den beiden</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Flaherty 2012
		<p>Behandlungsgruppen durchgeführt.</p> <p>Die folgenden Parameter wurden bei der Analyse der Sicherheit und Verträglichkeit berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschte Ereignisse - Schwere unerwünschte Ereignisse - Körperliche Untersuchungen und Vitalzeichen - Laboruntersuchungen (u.a. Hämatologie, klinische Chemie, Schwangerschaftstest) - Elektrokardiogramm (EKG) und Echokardiogramm (ECHO/MUGA) - Augenärztliche Untersuchungen, falls erforderlich
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Amendment 01</p> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung des primären Endpunktes zu progressionsfreiem Überleben (PFS). <p>Amendment 03</p> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung der primären Population zur Untersuchung der Wirksamkeit auf Patienten mit einer BRAF-V600E Mutation ohne Krankheitsvorgeschichte mit früheren Hirnmetastasen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Kalkulation der Fallzahl wurde für den primären Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) vorgenommen.</p> <p>Die Fallzahlplanung sah den Einschluss von 297 Patienten vor. Bei einem Signifikanzniveau von 5% hatte die Studie eine Power von $\geq 99\%$ um eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens um 133% (HR 0,4286) in Patienten mit BRAF-V600E Mutation positivem Melanom ohne frühere Hirnmetastasen zu detektieren.</p> <p>Diese Kalkulation berücksichtigt die Annahme eines Median für den primären Endpunkt PFS von 7 Monaten für Trametinib und 3 Monaten für Chemotherapie (Dacarbazin, Paclitaxel).</p> <p>In die Studie eingeschlossen wurden 322 Patienten, von denen 273 Patienten in der Analyse der primären Studienpopulation zur Untersuchung der Wirksamkeit berücksichtigt wurden. Die primäre Studienpopulation für die Analyse der Wirksamkeit war definiert als Patienten mit BRAF-V600E Mutation ohne Hirnmetastasen. Alle 322 Patienten wurden für die Analyse der ITT-Population berücksichtigt, darunter 40 Patienten mit BRAF-V600K Mutation, 1 Patienten mit BRAF-V600E/K Mutation und 11 Patienten mit Hirnmetastasen.</p> <p>Die finale Analyse wurde vorgenommen, nachdem ein Minimum von 60 Krankheitsprogressionen oder Todesfällen in jeder der untersuchten Subpopulationen aufgetreten war,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Flaherty 2012
		woraus eine statistische Power von mindestens 87% und ein HR von 0,4286 resultieren. Um eine ausreichende Anzahl an Ereignissen in jeder Subpopulation zu gewährleisten resultierte das Bemühen, mindestens 40% der Gesamtstudienpopulation in jede der beiden Subgruppen zu rekrutieren.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Interim Analyse Es wurde keine Interimanalyse für die Wirksamkeit oder Futility durchgeführt. Alle 4 Monate führte ein unabhängiges Data Monitoring Committee eine Auswertung zur Sicherheit durch. Der erste Review erfolgte nachdem 15 randomisierte Patienten 2 Monate der Studie beendeten hatten.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 2:1 Eine Stratifizierung wurde entsprechend der Laktatdehydrogenase (LDH) Konzentration vorgenommen (LDH > und ≤ des normalen Grenzwertes). Als weitere Stratifizierungsvariable wurde die Chemotherapievorbehandlung (ja, nein) berücksichtigt.
9	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	Die Randomisierung wurde zentral durchgeführt. Nach Einverständnis zur Teilnahme an der Studie erfolgte die Randomisierung mittels RAMOS (Registration and Medication Ordering System), einem von GSK eingesetzten Interactive Voice Response System (IVRS).
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung wurde zentral von GSK durchgeführt, eine Randomisierungsliste wurde elektronisch erstellt und die Randomisierung in die Studie erfolgte elektronisch mittels einem IVRS Die Aufnahme in die Studie erfolgte durch den Prüfarzt
11	Verblindung	
11a	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	Die klinische Studie war eine offene (open label) Studie bei der Trametinib oral und Dacarbazin/Paclitaxel intravenös verabreicht wurde. Patienten, Prüfarzte und das Studienpersonal waren nicht verblindet. Das open label Studiendesign war in dieser Form mit den Zulassungsbehörden abgesprochen und resultierte unmittelbar aus den unterschiedlichen Formulierungen der Wirkstoffe

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Flaherty 2012
	Verblindung vorgenommen?	Dabrafenib und Dacarbazin/Paclitaxel
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primärer Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS) PFS war definiert als die Zeit von Randomisierung bis zum frühesten Zeitpunkt einer radiologisch bestätigten Krankheitsprogression. Die Analyse wurde separat für die randomisierte Behandlungsphase und die Crossover Behandlungsphase durchgeführt.</p> <p>Die primäre Analyse des progressionsfreien Überlebens war ein Vergleich von zwei Behandlungsgruppen mittels eines stratifizierten Log-Rank Tests. Die Ergebnisse wurden deskriptiv zusammengefasst und graphisch mit der Kaplan Meier Methode dargestellt.</p> <p>Sekundärer Endpunkt: Gesamtüberleben (OS) Der sekundäre Endpunkt Gesamtüberleben war definiert als das Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Tod. Patienten, die im Verlauf der Studie nicht verstarben, wurden auf den Zeitpunkt des letzten Studienkontakts zensiert. Die Analyse des Gesamtüberlebens berücksichtigte alle Todesfälle,</p> <p>Die Ergebnisse wurden deskriptiv zusammengefasst und graphisch mit der Kaplan Meier Methode dargestellt. Beide Behandlungsarme mittels eines stratifizierten Log-Rank Tests miteinander verglichen und als Hazard Ratio mit einem 95% Konfidenzintervall dargestellt.</p> <p>Sekundärer Endpunkt: Tumoransprechen Der sekundäre Endpunkt Tumoransprechen war definiert als der Prozentsatz Patienten, für die ein vollständiges oder teilweises Tumoransprechen berichtet wurde, unter Berücksichtigung von RECIST v1.1. Die Gesamtansprechrade wurde zweifach bestimmt, einmal auf der Basis der Daten der Prüfarzte und zusätzlich auf der Basis der Daten des unabhängigen Expertenreviews. Die Analyse des Endpunkts Tumoransprechen erfolgte für die ITT-Population und die Crossover Population.</p> <p>Die Ansprechrade in beiden Behandlungsarmen wurde mit dem Fisher Exact Test miteinander verglichen, ein 95% Konfidenzintervall wurde für den Unterschied der Ansprechrade zwischen beiden Behandlungsgruppen bestimmt.</p> <p>Sekundärer Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse Die Analyse der Sicherheit und Verträglichkeit erfolgte für die Sicherheitspopulation, die alle Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und unter Berücksichtigung der tatsächlich verabreichten</p>

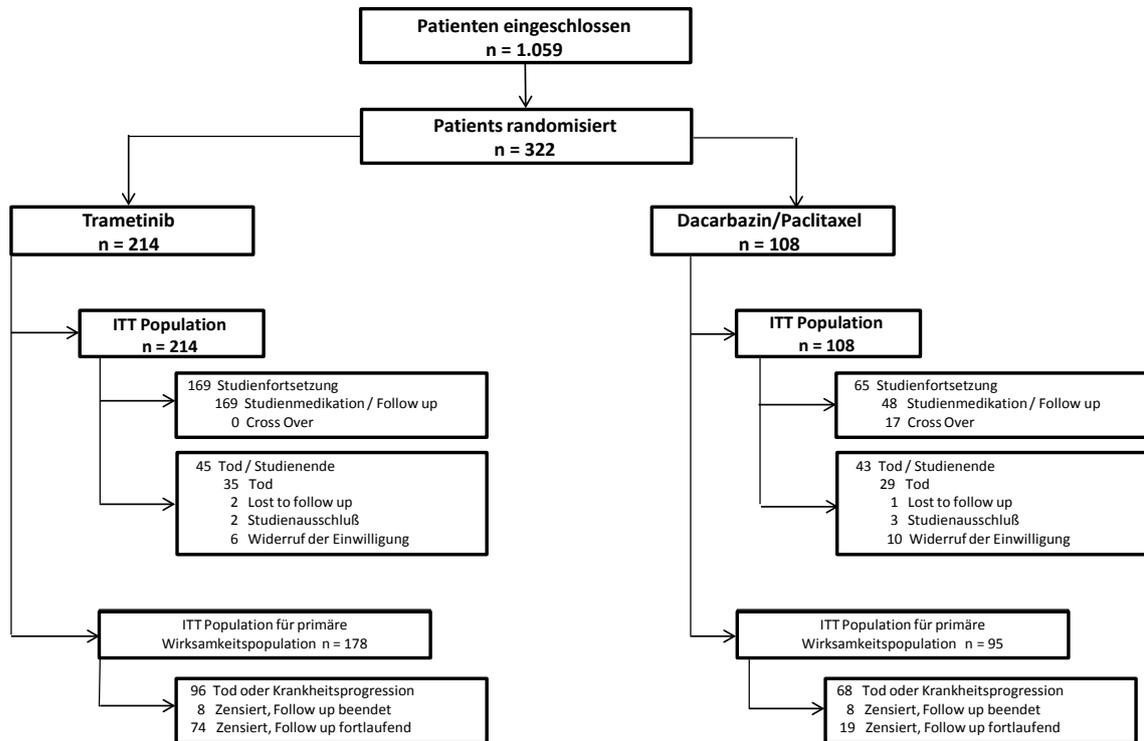
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Flaherty 2012
		Studienmedikation. Es waren keine formalen Tests für einen Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen definiert. Daten zu unerwünschten Ereignissen während der Crossover Phase wurden separat zusammengefasst.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen Folgende Subgruppenanalysen war für die Endpunkte progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben geplant, sofern die Größe der Subgruppen ein aussagefähiges Ergebnis erlauben:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit BRAF-V600E Mutation ohne frühere Hirnmetastasen und mit früherer Chemotherapie-Behandlung - Patienten mit BRAF-V600E Mutation ohne frühere Hirnmetastasen und ohne frühere Chemotherapie-Behandlung - Patienten mit BRAF-V600E Mutation positivem Melanom, unabhängig von der Patientenvorgeschichte bezüglich Hirnmetastasen und Chemotherapie - Patienten mit BRAF-V600K Mutation positivem Melanom, unabhängig von der Patientenvorgeschichte bezüglich Hirnmetastasen und Chemotherapie - Geschlecht (männlich, weiblich) - Alter (<65, ≥65) zum Zeitpunkt des Screenings - Vergleichende Analyse von Patienten mit Dacarbazin versus Trametinib als Studienmedikation, falls mindestens 20% der mit Dacarbazin behandelten Patienten früher eine Chemotherapie erhalten hatten (nicht durchgeführt). - Vergleichende Analyse von Patienten mit Paclitaxel versus Trametinib als Studienmedikation, falls mindestens 20% der mit Paclitaxel behandelten Patienten keine Chemotherapie erhalten hatten (nicht durchgeführt). - Zusätzliche explorative Subgruppenanalysen kamen zur Anwendung in Abhängigkeit von den Ergebnissen des Cox-Regression Modells. <p>Folgende Subgruppenanalysen waren für den Endpunkt Gesamtansprechrate geplant, sofern die Größe der Subgruppen ein aussagefähiges Ergebnis erlauben:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit BRAF-V600E Mutation mit früheren Hirnmetastasen und mit einer früheren Chemotherapie-Behandlung - Patienten mit BRAF-V600E Mutation ohne frühere Hirnmetastasen und ohne eine frühere Chemotherapie-Behandlung - Geschlecht (männlich, weiblich) - Alter (<65, ≥65) zum Zeitpunkt des Screenings <p>Sensitivitätsanalysen Folgende Sensitivitätsanalysen wurden für den primären Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verblindete Analyse durch einen zusätzlichen unabhängigen Datenreviewer - Symptomatische Krankheitsprogression als Ereignis

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Flaherty 2012
		<ul style="list-style-type: none"> - Nicht-Berücksichtigung des Loss-to-Follow-Up-Zeitraums und Patienten mit erneuter Behandlung nach Krankheitsprogression - Schrittweise Cox-Regression mit prognostischen Faktoren als Kovariablen (ebenfalls für den Endpunkt Gesamtüberleben) <p>Folgende Sensitivitätsanalysen wurden für den sekundären Endpunkt Gesamtansprechrate (ORR) und die Dauer des Ansprechens durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Verblindete Analyse durch einen zusätzlichen unabhängigen Datenreviewer - Entsprechend den definierten Stratifizierungsvariablen
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
13a	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	<p>Trametinib</p> <ul style="list-style-type: none"> a) n=214 (ITT-Population) n=178 (ITT-Population primärer Endpunkt) b) n=211 c) n=178 (ITT-Population primärer Endpunkt) <p>Dacarbazin oder Paclitaxel</p> <ul style="list-style-type: none"> a) n=108 (ITT-Population) n=95 (ITT-Population primärer Endpunkt) b) n=99 c) n=95 (ITT-Population primärer Endpunkt)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Patientendisposition zum Zeitpunkt des klinischen Cut-offs:</p> <p>Trametinib</p> <p>Anzahl Patienten in ITT-Population: n=214 Anzahl Patienten, die zu diesem Zeitpunkt die Studie beendet hatten: n=10 Ursachen für die Beendigung der Studie waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lost to follow-up: n=2 - Entscheidung Prüfarzt: n=2 - Entscheidung Patient: n=6 <p>Dacarbazin oder Paclitaxel</p> <p>Anzahl Patienten in ITT-Population: n=108 Anzahl Patienten, die zu diesem Zeitpunkt die Studie beendet hatten: n=14 Ursachen für die Beendigung der Studie waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lost to follow-up: n=1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Flaherty 2012
		<ul style="list-style-type: none"> - Entscheidung Prüfarzt: n=3 - Entscheidung Patient: n=10 <p>Trametinib Crossover</p> <p>Anzahl Patienten in der Crossover Population: n=51</p> <ul style="list-style-type: none"> - Krankheitsprogression oder Tod: n=27 - Zensiert, follow-up beendet: n=2 - Zensiert, follow-up ongoing: n=22
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Studiendauer:</p> <p>Initiierung der Studie: 23. November 2010</p> <p>Klinischer Data Cut-off für die Analyse des primären Endpunkts: 26. Oktober 2011</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig zu Ende geführt
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

Flow chart: Flaherty 2012 (METRIC)



Quelle: Flaherty 2012

Studientitel: A phase III randomized, open-label study comparing GSK2118436 to DTIC in previously untreated subjects with BRAF mutation positive advanced (Stage III) or metastatic (Stage IV) melanoma

Vollpublikation: Hauschild A, Grob J-J, Demidov LV et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicenter, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet* 2012; 380, 358 – 365.

Tabelle 4-150 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Hauschild 2012 (BREAK-3)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Hauschild 2012
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Dabrafenib (GSK2118436) als Monotherapie versus Dacarbazin Monotherapie bei nicht vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem BRAF-V600E Mutation positivem Melanom.</p> <p>Primäre Fragestellung</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nachweis der Überlegenheit von Dabrafenib gegenüber Dacarbazin bezüglich des primären Studienendpunktes progressionsfreiem Überlebens. <p>Sekundäre Fragestellungen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vergleich des Gesamtüberlebens und des Tumoransprechens zwischen den beiden Behandlungsarmen. - Vergleich der Dauer des Tumoransprechens bei Patienten mit Ansprechen auf Dabrafenib. - Tumoransprechen und progressionsfreies Überleben bei Patienten nach Remission unter Behandlung mit Dacarbazin und anschließendem Crossover zu Dabrafenib. - Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Dabrafenib in der Studienpopulation. - Untersuchung der qualitativen und quantitativen Toxizität zwischen den beiden Behandlungsarmen und der Rate von Nicht-Melanom Hautläsionen und von sekundären Tumoren in jeder Behandlungsgruppe. - Untersuchung der Pharmakokinetik von Dabrafenib und seiner Metabolite. - Validierung eines BRAF-V600 Mutations-Assays zum Zweck der regulatorischen Einreichung und Registrierung - Veränderung der Symptome und des HRQL-Status zwischen den Behandlungsarmen und der Veränderung im Dacarbazin-Behandlungsarm nach Crossover zu Dabrafenib. <p>Explorative Fragestellungen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Hauschild 2012
		<ul style="list-style-type: none"> - Exploration der Beziehung zwischen verabreichter Gesamtdosis und der Tumorgröße und anderen klinischen Endpunkten und Sicherheitsendpunkten. - Exploration ob BRAF Mutationen in zirkulierender zellfreier DNA (cfDNA) mit Mutationen im Tumorgewebe korrelieren. - Explorative Biomarker-Analyse zur Identifikation von potentiellen prädiktiven Biomarkern. - Untersuchung der Relation zwischen der Pharmakokinetik von GSK2118436 und unterschiedlichen genetischen Varianten der Wirtszelle.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Randomisierte, offene, multizentrische, aktiv-kontrollierte Phase III Studie (BREAK-3) zur Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Dabrafenib Monotherapie versus Dacarbazin Monotherapie in zuvor unbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem BRAF-V600E Mutation positivem Melanom.</p> <p>3:1 Randomisierung in die parallelen Behandlungsarme mit</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dabrafenib (150 mg BID, oral) oder - Dacarbazin (1.000 mg/m², iv, alle drei Wochen). <p>Im Fall einer bestätigten Krankheitsprogression unter Behandlung mit Dacarbazin bestand für die Patienten die Möglichkeit eines Crossover vom Dacarbazin-Behandlungsarm in den Dabrafenib-Behandlungsarm, sofern die präspezifizierten Einschlusskriterien erfüllt waren.</p> <p>Nach Beendigung der randomisierten Behandlungsphase Möglichkeit einer optionalen Fortsetzung der Dabrafenib-Behandlung (150 mg BID, oral) für Patienten in beiden Behandlungsarmen.</p> <p>Um mögliche Verzerrungen durch das offene Design der Studie zu minimieren, wurde ein Verblindungsplan für das Datenmanagement (Data Management Study Blinding Plan) umgesetzt. Das Studienteam verblieb verblindet für die Analyse der Wirksamkeitsdaten. Jede durchgeführte Analyse unter Beteiligung des Studienteams erfolgte unter Anwendung von zufällig generierten Patientenidentifikationsnummern, um eine mögliche Identifizierung der Patienten zu verhindern.</p> <p>Ein zusätzlich durchgeführter Review der Wirksamkeit von Dabrafenib und Dacarbazin durch unabhängige Experten wurde verblindet durchgeführt.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-	<p>Amendment 01 vom 3. November 2010</p> <ul style="list-style-type: none"> - Modifikation der Sektion zur Empfängnisverhütung unter

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Hauschild 2012
	/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Berücksichtigung von weiteren Daten zur nicht-klinischen Toxikologie.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ergänzende Berücksichtigung eines CT-Scans für respiratorische Symptome in den Dosis-Modifikations-Tabellen. - Änderung der erforderlichen Anzahl an Präparaten für das Testen des Tumorgewebes von 20 auf 15. - Administrative Änderungen in Tabelle 10 und 11 des Zeit- und Ereignisplans der Studie. - Verbesserung typographischer Fehler in der statistischen Sektion. - Berücksichtigung der Untersuchung von sekundären Tumoren als sekundäres Sicherheits-Zielkriterium. - Berücksichtigung der Untersuchung von HRQL Parametern bei Patienten, die bei Krankheitsprogression vom Dacarbazin-Behandlungsarm in den Dabrafenib-Behandlungsarm wechseln (Crossover). - Änderung der Anforderungen an die Erfassung von cfDNA Proben bei Krankheitsprogression von „optional“ zu „erforderlich“. <p>Amendment 02 vom 3. März 2011</p> <ul style="list-style-type: none"> - Modifikation des QTc Stopp-Kriteriums. - Spezifisches Amendment für Frankreich auf Anfrage der regulatorischen Behörde. <p>Amendment 03 vom 23. März 2011</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erfassung von seriellen PK-Proben in einer Patienten-Subgruppe zur weiteren Charakterisierung der finalen Dabrafenib Formulierung. - Klarstellung von Einschluss-Kriterien für das Crossover vom Dacarbazin-Behandlungsarm in den Dabrafenib-Behandlungsarm bei Krankheitsprogression. - Modifikation der Anforderungen an Tumorgewebe für das Screening. - Klarstellung der Zeitpunkte für die Untersuchung der QoL und Modifikation der Anforderungen an die Datenerhebung. - Berücksichtigung des besten Ergebnisses für das Tumoransprechen als einen sekundären Endpunkt. <p>Amendment 04 vom 3. Juni 2011</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unter Berücksichtigung von Sicherheitsdaten aus anderen, laufenden Studien mit Dabrafenib, Aktualisierung der Dosis-Überwachung und der Leitlinie für das Management einer Neutropenie und Fieber. - Textergänzung zur Genehmigung der Erfassung von nicht-melanomatösen Hautbiopsiepräparaten und Pathologiereports. - Änderung der Erfassung von Ganzkörperphotographien

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Hauschild 2012
		<p>zur Baseline der Studie von „erforderlich“ zu „empfohlen“.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Klarstellungen bezüglich Sicherheits- und QoL-Endpunkten. - Textergänzung zur Empfehlung der Erfassung von PK-Daten für alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse. - Berücksichtigung einer Erfassung der absoluten Neutrophilenzahl zum Studientag 8. - Ergänzung der Sektion „Bedenkliche Arzneimittel“ um Dexamethason. <p>Amendment 05 vom 14. November 2011</p> <ul style="list-style-type: none"> - Berücksichtigung einer zusätzlichen Behandlungsoption zur Fortsetzung der Behandlung für Patienten mit einer vom Prüfarzt bestätigten Remission, die weiterhin von einer Behandlung mit Dabrafenib profitieren. - Berücksichtigung neuer Vorgaben zur Behandlung einer Niereninsuffizienz. - Berücksichtigung neuer Vorgaben für eine Dosisanpassung bei Grad-3 Toxizität <p>Amendment 06 vom 20. April 2012</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aktualisierung der Crossover Regeln, inklusive einer Aktualisierung der Zeitplanung und des Ablaufschemas - Aktualisierung der Statistik Sektion - Textanpassungen in der Safety Sektion bezüglich der Ereignisse Pyrexie und Basalzellkarzinom
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <p>Die Patienten mussten alle der folgenden Kriterien erfüllen, um in die Studie eingeschlossen zu werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Männliche und weibliche Patienten - Alter ≥ 18 Jahre. - Histologisch gesichertes, fortgeschrittenes (nicht-resezierbares Stadium III) oder metastasiertes (Stadium IV) BRAF-V600E Mutations-positives Melanom, nach Bestätigung durch das Zentrallabor. - Keine Vorbehandlung für fortgeschrittene/metastasierte Erkrankungen mit Ausnahme einer Behandlung mit IL-2, einem chirurgischem Eingriff und Strahlentherapie. - Nachweisbare Erkrankung vor Beginn der Behandlung, entsprechend den RECIST v1.1 Kriterien. - Performance Status 0-1 der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) - Adäquate hepatische, hämatologische, renale und kardiale Organfunktion, wie in Sektion 3.1.2 des Protokoll-Amendments 5 definiert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Hauschild 2012
		<ul style="list-style-type: none"> - Einverständnis von Männern und Frauen im zeugungs- und gebärfähigen Alter, adäquate Methoden der Empfängnisverhütung anzuwenden. - Negativer Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter innerhalb von 14 Tagen vor Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <p>Patienten, die mindestens einen der folgenden Kriterien erfüllten, wurden von der Studie ausgeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Okuläres Melanom oder primäres Melanom der Schleimhäute. - Verabreichung einer Krebstherapie oder einer experimentellen Krebstherapie im Rahmen von Studien, oder sonstigen Medikamenten innerhalb von 28 Tagen der ersten Gabe von Dabrafenib. - Große chirurgische Eingriffe, Strahlentherapie oder Immuntherapie innerhalb der letzten 4 Wochen - Frühere maligne Erkrankung. Ausnahmen: Patienten die erkrankungsfrei waren während der letzten 5 Jahre oder Patienten mit Vorgeschichte eines vollständig resezierten, nicht-malignen Hautkrebses oder mit einem erfolgreich behandelten in situ Karzinoms, können in die Studie aufgenommen werden. - Bekannte Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) oder Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel. - Evidenz für aktive Erkrankungen des zentralen Nervensystems oder Hirnmetastasen - Kardiale Abnormalitäten, inklusive QTc Intervall ≥ 480 Millisekunden, Vorgeschichte eines akuten Koronarsyndroms (inklusive un stabile Angina), koronare Angioplastie, Verwendung von Stents, Herzrhythmusstörungen (Ausnahme Sinus-Arrhythmie) während der vergangenen 24 Wochen, Herzversagen (New York Heart Association Class II-IV) oder Herzklappenfehler, dokumentiert mit einem Echokardiogramm. - Bekannte kardiale Metastasen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor der Studie GlaxoSmithKline</p> <p>Unterzeichner des Sponsors Vicki Goodman, MD</p> <p>Leitender Prüfarzt Prof. Dr. med. Axel Hauschild</p> <p>Statistischer Analyseplan Steve Lane</p> <p>Studienmanagement und Monitoring GlaxoSmithKline</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Hauschild 2012
		<p>cfDNA basierter Nachweis von BRAF-V600E Mutationen Inostics; Inostics BEAMing assay</p> <p>Tumorgewebeprobe für BRAF Mutationstest Response Genetics, Inc</p> <p>Optionale Untersuchung von Tumorgewebeproben Covance</p> <p>Hämatologie, klinische Chemie und Schwangerschaftstest Covance</p> <p>Pharmakokinetische Analyse (PK Parameter Kalkulation) ICON Development Solution</p> <p>Zentrale Auswertung von CT, EKG und EEG Perceptive</p> <p>Sammlung digitaler Photographien von erkrankten Stellen Canfield</p> <p>Studienzentren 70 Studienzentren in 12 Ländern; darunter Australien (4 Zentren), Kanada (5), Frankreich (8), Deutschland (15), Ungarn (2), Irland (2), Italien (7), Niederlande (1), Polen (4), Russische Föderation (5), Spanien (9), USA (8).</p>
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Die in der Studie eingesetzte Studienmedikation war:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dabrafenib (150 mg BID, oral) oder - Dacarbazin (1.000 mg/m², iv, alle drei Wochen). <p>Dabrafenib</p> <p>Die Patienten erhielten 150 mg BID (HPMC Kapseln) oral. Die Studienmedikation wurde kontinuierlich verabreicht bis zur Progression der Erkrankung, Auftreten eines unakzeptablen AEs, Studienabbruch oder Tod. In Übereinstimmung mit den Anforderungen an eine Dosisreduktion im Studienprotokoll, konnte die verabreichte Studienmedikation im Verlauf der Studie reduziert werden.</p> <p>Dabrafenib sollte zusammen mit 200ml Wasser eingenommen werden. Die Einnahme sollte nüchtern erfolgen, entweder eine Stunde vor oder zwei Stunden nach Nahrungsaufnahme. Eine regelmäßige Einnahme zu gleichen Tageszeiten mit einem 12 stündigen Intervall war empfohlen.</p> <p>Im Fall, dass eine Verabreichung der Studienmedikation verpasst wurde, waren die Patienten angewiesen, die nächste Dosis nicht zu verdoppeln. Die Patienten konnten die ausgelassene Studienmedikation verspätet einnehmen, sofern die Zeit bis zur nächsten Einnahme mindestens 6 Stunden betrug.</p> <p>Die Patienten waren angewiesen für einen Zeitraum, beginnend 7 Tage vor der ersten Verordnung von Dabrafenib bis zum Ende der Studie auf Nahrungsmittel zu verzichten, in denen Grapefruit, Grapefruitsaft, Bitterorangen und Pomelos</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Hauschild 2012
		<p>enthalten sind. Für diese Substanzen ist bekannt, dass sie die CYP3A4 Aktivität unterdrücken..</p> <p>Dacarbazin</p> <p>Als Referenzsubstanz in dieser open label Studie wurde kommerzielles, lokal verfügbares Dacarbazin (20ml Fläschchen, 200 mg Dacarbazin) eingesetzt. Es war Aufgabe der Prüfarzte sicherzustellen, dass die erforderliche Studienmedikation für den gesamten Zeitraum der Studie verfügbar war. Eine Ausnahme galt für jene Länder, in denen die Behörden darauf bestanden hatten, dass GSK alle erforderliche Studienmedikation zur Verfügung stellte. Die Handhabung von erforderlicher Prämedikation vor Verabreichung von Dacarbazin erfolgte in gleicher Weise.</p> <p>Dacarbazin wurde alle drei Wochen intravenös in einer Dosis von 1.000 mg/m² verabreicht. Die verordnete Dosis entsprach der Dosis, die üblicherweise in Phase III Studien verordnet wird. In Übereinstimmung mit den Anforderungen an eine Dosisreduktion im Studienprotokoll, konnte die verabreichte Studienmedikation im Verlauf der Studie reduziert werden.</p> <p>Die Studienmedikation wurde kontinuierlich verabreicht bis zur Progression der Erkrankung, Auftreten eines unakzeptablen AEs, Studienabbruch oder Tod</p> <p>Dabrafenib Crossover</p> <p>Für Patienten, bei denen es unter Behandlung mit Dacarbazin zu einer Krankheitsprogression kam, bestand die Möglichkeit der Therapiefortsetzung mit Dabrafenib (Crossover).</p> <p>Die Fortsetzung der Therapie lag im Ermessen des Prüfarztes. Voraussetzung war, dass die Patienten in die Fortsetzung der Therapie einwilligten, die Progression gemäß RECIST v1.1 Kriterien dokumentiert war und von einem unabhängigen Review-Board bestätigt wurde. Ausgeschlossen waren Patienten im Dacarbazin-Behandlungsarm, welche die Studie wegen einem unerwünschten Ereignis, Studienabbruch oder einem sonstigen Grund (außer Krankheitsprogression) beendet hatten. Crossover Patienten setzten die Behandlung unter Dabrafenib fort bis zum erneuten Auftreten einer Krankheitsprogression.</p> <p>Alle Patienten, die permanent aus der Studie ausschieden, wurden nach Ausscheiden weiter beobachtet, um Daten zum Überleben, der Krankheitsprogression (sofern zutreffend) und der Verabreichung weiterer Antikrebs-Therapien zu erheben. Zu diesem Zweck wurden die Patienten alle 12 Wochen bis zum Tod oder Studienende kontaktiert. Patienten, die während dieser Studienphase nicht in der Lage oder nicht bereit zu einer Visite im Studienzentrum waren, wurden mit Hilfe sonstiger Kommunikationswege, wie E-Mail oder Telefon kontaktiert.</p>
6	Zielkriterien	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Hauschild 2012
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>Primärer Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)</p> <p>Progressionsfreies Überleben (PFS) war der primäre Endpunkt der klinischen Studie und definiert als das Zeitintervall (in Monaten) zwischen Randomisierung und dem frühesten Zeitpunkt einer Krankheitsprogression oder Tod durch jegliche Ursache. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte offen, die Analyse des Endpunktes erfolgte verblindet. Die Analyse des primären Endpunktes erfolgte für die ITT-Population.</p> <p>Die Feststellung einer Krankheitsprogression erfolgte auf der Basis radiographischer oder photographischer Evidenz und der Einschätzung durch den Prüfarzt unter Berücksichtigung des RECIST v1.1. Kriteriums.</p> <p>Der Progressionszeitpunkt wurde unabhängig vom Prüfarzt, in einer zweiten verblindeten unabhängigen Analyse durch ein Datenreview-Komitee ergänzend analysiert.</p> <p>Ergänzend wurde das progressionsfreie Überleben (PFS2) für die Crossover Population bestimmt, definiert als Zeitintervall zwischen der ersten Verabreichung von Dabrafenib und dem frühesten Auftreten einer erneuten Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache. Die Feststellung einer Krankheitsprogression erfolgte auf der Basis radiographischer oder photographischer Evidenz.</p> <p>Sekundärer Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)</p> <p>Der sekundäre Endpunkt Gesamtüberleben war definiert als das Zeitintervall (in Monaten) zwischen Randomisierung und Tod. Alle Todesfälle wurden eingeschlossen, unabhängig von der Ursache. Patienten, die im Verlauf der Studie nicht verstarben, wurden auf den Zeitpunkt des letzten Studienkontaktes zensiert. Die Analyse des sekundären Endpunktes erfolgte für die ITT-Population.</p> <p>Gemäß Studienreport erfolgte die Analyse des Endpunktes für die randomisierte Studienphase. Berücksichtigt wurden im Dacarbazin-Behandlungsarm auch Patienten, bei denen ein Crossover in den Dabrafenib-Behandlungsarm stattgefunden hatte und die somit eine Zweitlinienbehandlung mit Dabrafenib erhalten hatten.</p> <p>Sekundärer Endpunkt: Tumoransprechen</p> <p>Der sekundäre Endpunkt Tumoransprechen war repräsentiert durch:</p> <ul style="list-style-type: none"> c) Gesamtansprechrates (overall response rate) d) Ansprechdauer (duration of response) e) Zeit bis zum Ansprechen (time to response) <p><u>Gesamtansprechrates</u></p> <p>Definiert als der Prozentsatz Patienten mit einem vollständigen (CR) oder teilweisen (PR) Ansprechen unter Berücksichtigung der RECIST v1.1 Kriterien. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte durch den Prüfarzt und unabhängig davon, verblindet, durch ein unabhängiges Datenreview-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Hauschild 2012
		<p>Komitee und berücksichtigte bestätigte und unbestätigte Befunde. Der Endpunkt wurde für die ITT-Population der randomisierten Behandlungsarme und den Crossover Behandlungsarm, unter Berücksichtigung der Crossover Population analysiert.</p> <p><u>Ansprechdauer</u></p> <p>Definiert als das Zeitintervall (in Wochen oder Monaten) zwischen dem frühesten qualifizierten Anzeichen für ein vollständiges (CR) oder partielles (PR) Ansprechen und dem ersten dokumentierten Anzeichen für einer Krankheitsprogression oder Tod, unabhängig von der Todesursache. Patienten die nach dem Ansprechen auf die Therapie am Leben oder ohne Krankheitsprogression waren, wurden auf den Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung nach dem Datenschnitt der Studie zensiert. Der Endpunkt Ansprechdauer wurde für die ITT-Population analysiert. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte durch den Prüfarzt und unabhängig davon, verblindet, durch ein unabhängiges Datenreview-Komitee.</p> <p><u>Zeit bis zum Ansprechen</u></p> <p>Die Erhebung des Endpunktes erfolgte durch den Prüfarzt und unabhängig davon, verblindet, durch ein unabhängiges Datenreview-Komitee. Zur Definition des Zeitintervalls für die Erhebung des Endpunktes sind keine Angaben verfügbar.</p> <p>Die Endpunkte progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben und Gesamtansprechrate wurden analysiert, wenn die erforderliche minimale Anzahl an PFS Ereignissen verfügbar war (n=102) und der Einschluss von Patienten in die Studie abgeschlossen war. Zum Stichtag wurde die Anzahl an aufgetretenen Progressionsereignissen mit 118 bestimmt.</p> <p>Die finale Analyse des Gesamtüberlebens erfolgte, nachdem 70% der Patienten verstorben waren.</p> <p>Sekundärer Endpunkt: Patientenrelevante Lebensqualität</p> <p>Die patientenrelevante Lebensqualität wurde mit zwei validierten Instrumenten untersucht: EORTC-QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30) und dem EQ-5D (EuroQol 5D). Die Datenerhebung für beide Instrumente erfolgte zum Screening, zu den Studienwochen 6, 12, 15, bei Krankheitsprogression und ca. 30 Tage (± 7) nach Progression. Die Durchführung der Datenerhebung ist in Sektion 6 von Amendment 5 spezifiziert.</p> <p>Sekundärer Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit</p> <p>Der sekundäre Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit war repräsentiert durch :</p> <ul style="list-style-type: none"> e) unerwünschte Ereignisse f) schwerwiegende unerwünschte Ereignisse g) Therapieabbruch durch unerwünschte Ereignisse

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Hauschild 2012
		<p>h) sonstige, weitere spezifizierte unerwünschte Ereignisse.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden für einen Zeitraum, beginnend mit der ersten Dosis Studienmedikation bis 28 Tage nach Verabreichung der letzten Dosis Studienmedikation erfasst. Die Erfassung nach Beendigung der letzten Studienmedikation war unabhängig davon, ob die Patienten eine weitere Krebstherapie erhielten oder in ein Krankenhaus eingewiesen wurden. Beginnend mit der Einwilligung zur Studienteilnahme wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unter Berücksichtigung eines möglichen Bezugs zur Studienteilnahme dokumentiert, weiterhin berücksichtigt wurden die verabreichte Studienmedikation und die GSK Begleitmedikation. Eine Krankheitsprogression oder Hospitalisierung wurde nicht als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis gewertet, außer eine kausale Beziehung mit der Studienbehandlung und Medikation wurde durch den Prüfarzt bestätigt.</p> <p>Die Daten zu den unerwünschten Ereignissen wurden nach Häufigkeit und nach NCI-CTCAE Grad, Version 4.0 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. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte für die randomisierte Behandlungsphase und die Crossover Behandlungsphase.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Amendment 01</p> <ul style="list-style-type: none"> - Berücksichtigung von sekundären Tumoren in der Liste der sekundären Sicherheitszielkriterien. - Einschluss von Patienten im Crossover Behandlungsarm in die Evaluation der Lebensqualität. <p>Amendment 03</p> <ul style="list-style-type: none"> - Klarstellung zum zeitlichen Ablauf der Lebensqualitätsuntersuchung und Instruktionen für die telefonische Datenerhebung für einen Fragebogen. - Berücksichtigung des besten Wertes für das Gesamtumoransprechen (ORR) als sekundären Wirksamkeitseindpunkt. <p>Amendment 04</p> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung der Notwendigkeit von Ganzkörperfotographien von „erforderlich“ zu „empfohlen“ - Klarstellung der Sicherheits- und Lebensqualitätsendpunkte <p>Amendment 05</p> <ul style="list-style-type: none"> - Definition des in der Studie berücksichtigten Ablaufschemas für die Erhebung von Daten zur

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Hauschild 2012
		<p>Lebensqualität mittels des EQ-5D und EORTC-QLQ-C30 Fragebogens.</p> <p>Das Konfidenzintervall für den Pike Schätzer des HRs für den primären Endpunkt PFS wurde als zweiseitiges, 95% Konfidenzintervall bestimmt und nicht als einseitiges, 98% Konfidenzintervall, wie im Reporting and Analysis Plan (RAP) definiert. Dieses Konfidenzintervall wurde als aussagefähiger eingestuft, da eine obere und untere Grenze angegeben wird.</p> <p>Die im RAP enthaltene Validierung des BRAF ist nicht im CSR berichtet, da die Ergebnisse zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden CSR nicht vorlagen. Diese Information wird separat in einem Update zum CSR berichtet werden.</p> <p>Die Dokumentation von Hautveränderungen, wie im RAP angegeben, ist nicht im CSR enthalten. Diese Daten werden separat dem Cutaneous Event Committee vorgelegt und im finalen CSR berichtet werden.</p>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Kalkulation der Fallzahl wurde für den primären Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) vorgenommen. Die Fallzahlplanung sah die Randomisierung von ca. 250 Patienten mit BRAF-V600E Mutation positivem Melanom vor, die im Verhältnis von 3:1 in den Dabrafenib-Behandlungsarm und in den Dacarbazin-Behandlungsarm randomisiert wurden.</p> <p>Bei einem Signifikanzniveau von 5% und einer Power von 95%, sind mindestens 102 Progressionsereignisse für den Nachweis der Reduktion des Risikos einer Krankheitsprogression von 67%, erforderlich (entspricht einem HR von 0,33). Diese Kalkulation berücksichtigt die Annahme eines Median für den primären Endpunkt PFS von 6 Monaten für Dabrafenib und 2 Monaten für Dacarbazin.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Interim Analyse</p> <p>Eine Interim Analyse für die Wirksamkeit und Futility war nicht geplant</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p>Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 3:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert.</p> <p>Die Randomisierung erfolgte unter Berücksichtigung einer Randomisierungsliste, die vom GSK Oncology Biometrics Department erstellt worden war.</p> <p>Nach Vergabe einer Randomisierungsnummer erfolgte keine Neuordnung, auch nicht im Fall einer fehlerhaften Zuordnung.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Hauschild 2012
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 3:1 Stratifikation entsprechend dem Erkrankungsstadium (unresectable III+IVM1a+IVb vs. IVM1c) im Studienzentrum.
9	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	Die Randomisierung wurde zentral durchgeführt. Nach Einverständnis zur Teilnahme in die Studie wurden die Patienten durch den Prüfarzt in RAMOS (Registration and Medication Ordering System) registriert. RAMOS ist ein GSK Spracherkennungssystem "interactive voice recognition system", das in dieser Studie zum Einsatz kam.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung wurde zentral von GSK durchgeführt, eine Randomisierungsliste wurde durch das GSK Oncology Biometrics Department erstellt. Die Aufnahme in die Studie erfolgte durch den Prüfarzt
11	Verblindung	
11a	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?	Die klinische Studie war eine offene (open label) Studie, bei der Dabrafenib oral und Dacarbazine intravenös verabreicht wurde. Patienten, Prüfarzte und das Studienpersonal waren nicht verblindet. Das open label Studiendesign war in dieser Form mit den Zulassungsbehörden abgesprochen und resultierte unmittelbar aus den unterschiedlichen Formulierungen der Wirkstoffe Dabrafenib und Dacarbazin.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primärer Endpunkt: Progressionsfreies Überleben Die primäre Analyse des progressionsfreien Überlebens war ein Vergleich von zwei Behandlungsgruppen mittels eines stratifizierten Log-Rank Tests. Stratifikationsvariable war das Krankheitsstadium (unresezierbar III+IVM1a +IVM1b versus IVM1c) zum Screeningzeitpunkt. Die Hazard Ratio der Krankheitsprogression wurde mit dem Pike Schätzer berichtet, zusammen mit einem zweiseitigen 95% Konfidenzintervall. Ebenfalls wurde die Zeit bis zur Krankheitsprogression für den Median, das erste und dritte Quartil berichtet, gemeinsam mit einem zweiseitigen 95% Konfidenzintervall. Alle durchgeführten Analysen zum progressionsfreien Überleben, wurden ein zweites Mal durchgeführt, jetzt unter Berücksichtigung der Daten zum Zeitpunkt der Progression aus dem zusätzlich durchgeführten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Hauschild 2012
		<p>unabhängigen Expertenreview.</p> <p>Sekundäre Endpunkte: Gesamtüberleben Der sekundäre Endpunkt Gesamtüberleben war definiert als das Zeitintervall (in Monaten) zwischen Randomisierung und Tod, unabhängig von der Todesursache. Patienten, die im Verlauf der Studie nicht verstarben, wurden auf den Zeitpunkt des letzten Studienkontaktes zensiert. Die Analyse des Gesamtüberlebens berücksichtigte alle Todesfälle, inklusive Todesfälle, die während der Crossover Behandlungsphase auftraten. Die Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben erfolgte für die ITT-Population, die Methodik war vergleichbar der zuvor skizzierten Verfahrensweise für den primären Endpunkt progressionsfreies Überleben.</p> <p>Sekundäre Endpunkte: Tumoransprechen Der sekundäre Endpunkt Tumoransprechen war definiert als der Prozentsatz Patienten, für die ein vollständiges oder teilweises Tumoransprechen berichtet wurde, unter Berücksichtigung von RECIST v1.1. Das Tumoransprechen wurde zweifach bestimmt, einmal auf der Basis der Daten der Prüfarzte und zusätzlich auf der Basis der Daten des unabhängigen Expertenreviews. Die Analyse des Endpunktes Tumoransprechens erfolgte für ITT-Population und die Crossover Population. Die Differenz der Ansprechraten der randomisierten Behandlungsarme wurde bestimmt und mit dem exakten 95% Konfidenzintervall dargestellt.</p> <p>Die Analyse des progressionsfreien Überlebens, des Gesamtüberlebens und des Tumoransprechens erfolgte, wenn ein Minimum von 102 Progressionsereignissen erreicht war und der Patienteneinschluss in die Studie abgeschlossen war. Zum Zeitpunkt des klinischen Data Cut-offs war eine Gesamtzahl von 118 Progressionsereignissen erreicht. Die finale Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben erfolgte, nachdem 70% der Patienten in der Studie verstorben waren.</p> <p>Sekundäre Endpunkte: Unerwünschte Ereignisse Die Analyse der Sicherheit und Verträglichkeit für die randomisierte Behandlungsphase erfolgte für alle Patienten, die mindestens eine Dosis der randomisierten Studienmedikation erhalten hatten und unter Berücksichtigung der tatsächlich verabreichten Medikation. Patienten, die keine Studienmedikation erhalten hatten, wurden in der Analyse nicht berücksichtigt. Alle Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit wurden mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse und schwere unerwünschte Ereignisse wurden separat für unterschiedliche Altersgruppen, Ethnizität und Geschlecht berichtet. Unerwünschte Ereignisse wurden entsprechend dem Schweregrad berichtet und unter Anwendung des CTCAE v4.0 bestimmt. Weiterhin wurden unerwünschte Ereignisse mit Bezug zur Studiemedikation,</p>

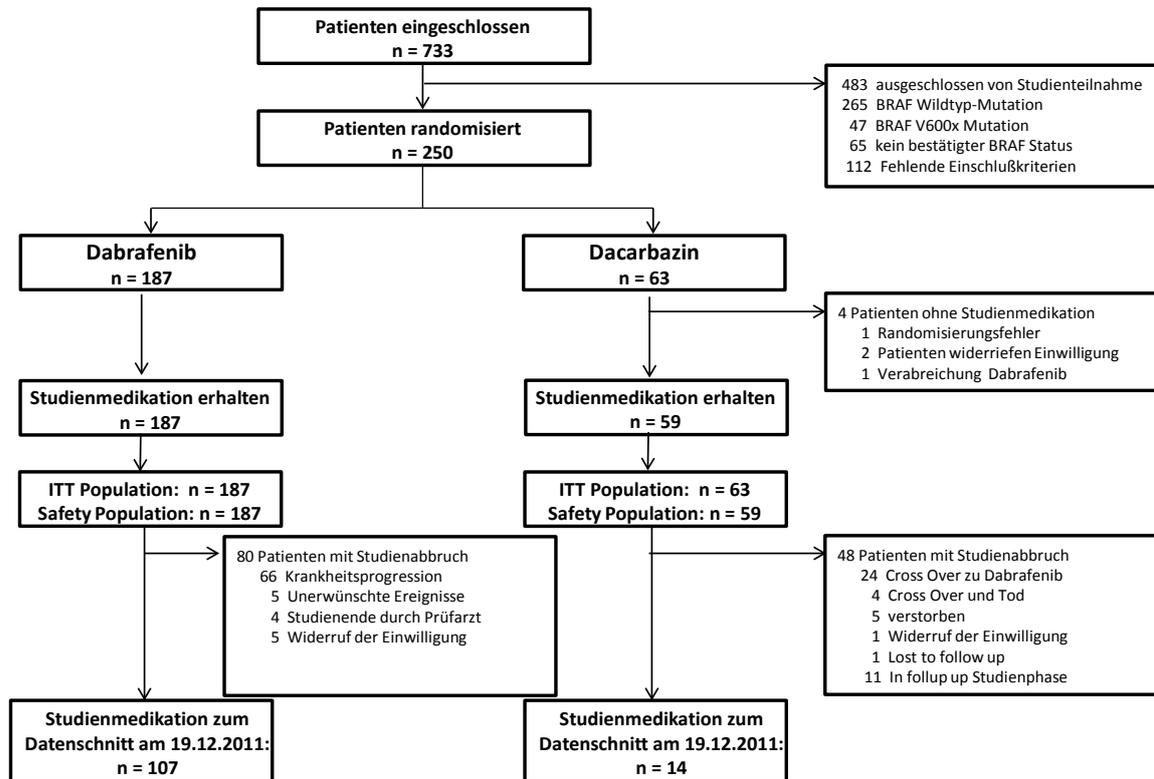
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Hauschild 2012
		<p>schwerwiegende, unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, getrennt dargestellt. Berichtete unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse umfassten u.a. prä maligne und maligne Hautläsionen (u.a. aktinische Keratose, Keratoakanthom), behandlungsbedingte Malignome und Nierenversagen.</p> <p>Sekundäre Endpunkte: Patientenrelevante Lebensqualität</p> <p><i>EORTC-QLQ-C30</i>: Die Veränderung des mittleren Global Health Status Scores für wiederholte Messungen wurde durch eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) analysiert mit dem Messwert zur Baseline als Kovariable. Für die Analyse wurde ein Modell mit gemischten Effekten berücksichtigt. Veränderungen gegenüber der Baseline für die Studienvisiten zur Woche 6 und Woche 12 wurden mit der Methode der kleinsten Quadrate und dem Standardfehler dargestellt. Weiterhin wurde der Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen mit einem 95% Konfidenzintervall und p-Wert dargestellt. Die Analyse des <i>EORTC-QLQ-C30</i> erfolgte für die ITT-Population.</p> <p>Die Scores für die 15 Domänen des <i>EORTC-QLQ-C30</i> zur Baseline Wochen 6, 12 und 15, zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression und vier Wochen nach Studienende zusammenfassend dargestellt. Ebenso die Veränderung zwischen der Baseline und den einzelnen Studienvisiten.</p> <p><i>EQ-5D</i>: Die Veränderung des mittleren Scores zwischen Baseline und den Messungen zu den Studienvisiten zur Woche 6, 12 und 15, zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression und vier Wochen nach Studienende, wurde mittels einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) dargestellt. Die Werte zur Baseline wurden für das "Thermometer" und den Utility-Score als Kovariable berücksichtigt. Veränderungen gegenüber der Baseline für die Studienvisiten zur Woche 6 und Woche 12 wurden für beide Behandlungsgruppen mit der Methode der kleinsten Quadrate und dem Standardfehler dargestellt. Weiterhin wurde der Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen mit einem 95% Konfidenzintervall und p-Wert dargestellt. Ergänzend wurde eine zusammenfassende Statistik der Ergebnisse berichtet. Die Analyse des <i>EQ-5D</i> erfolgte für die ITT-Population.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen</p> <p>Folgende Subgruppenanalysen wurden für den primären Endpunkt progressionsfreies Überleben durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ausmaß der Metastasierung (< ; ≥3 Stellen) - Erkrankungsstatus (IVM1c oder III, IVM1a und IVM1b) - Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (PS=0; PS≥1) - Viszerale Erkrankung (ja; nein) - Laktatdehydrogenase (LDH) zur Baseline (≤ des oberen Grenzwertes des Normbereichs; > des oberen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Hauschild 2012
		<p>Grenzwertes des Normbereichs)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alter (<65 Jahre, ≥65 Jahre) - Geschlecht (männlich, weiblich) <p>Für jede Subgruppe erfolgte die Berechnung des Hazard Ratios und eines 95% Konfidenzintervalls für die ITT-Population.</p> <p>Sensitivitätsanalysen</p> <p>Folgende Sensitivitätsanalysen wurden für den primären Endpunkt progressionsfreies Überleben durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Symptomatische Progression als PFS Ereignis (im Gegensatz zum Censoring zum Zeitpunkt der Progression). - Cox-Regression für eine schrittweise Auswahl von Co-Variablen - Keine Zensierung für neue Krebstherapie oder ausgedehnten Loss to follow-up.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
13a	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	<p>Dabrafenib</p> <ul style="list-style-type: none"> a) n=187 b) n=187 c) n=187 <p>Dacarbazin</p> <ul style="list-style-type: none"> a) n=63 b) n=59 c) n=63 <p>Für die ITT-Analyse des primären Endpunkts PFS wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt, unabhängig davon, ob die Patienten tatsächlich Studienmedikation erhalten hatten. Vier Patienten, die in den Dacarbazin-Behandlungsarm randomisiert wurden, erhielten keine Studienmedikation und wurden nicht bei der Analyse der Sicherheit und Verträglichkeit berücksichtigt.</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Patientendisposition zum Zeitpunkt des klinischen Cut-offs:</p> <p>Dabrafenib</p> <p>Anzahl Patienten in ITT-Population: n=187</p> <p>Anzahl Patienten, die zu diesem Zeitpunkt die Studie beendet hatten: n=6</p> <p>Ursachen für die Beendigung der Studie waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lost to follow-up: n=2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Hauschild 2012
		<ul style="list-style-type: none"> - Entscheidung Prüfarzt: n=2 - Entscheidung Patient: n=2 <p>Dacarbazin</p> <p>Anzahl Patienten in ITT-Population: n=63</p> <p>Anzahl Patienten, die zu diesem Zeitpunkt die Studie beendet hatten: n=5</p> <p>Ursachen für die Beendigung der Studie waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lost to follow-up: n=1 - Entscheidung Prüfarzt: n=1 - Entscheidung Patient: n=3 <p>Dabrafenib Crossover</p> <p>Anzahl Patienten in der Crossover Population: n=28</p> <ul style="list-style-type: none"> - Krankheitsprogression oder Tod: n=8 - Zensiert, follow-up beendet: n=1 - Zensiert, follow-up ongoing: n=19 <p>Von den 63, in den Dacarbazin-Behandlungsarm randomisierten Patienten, wechselten 28 Patienten in der Dabrafenib-Behandlungsarm. Dies entspricht einer Crossover Rate von 44%.</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Studiendauer:</p> <p>Randomisierung Patienten vom 23. Dezember 2010 bis zum 1. September 2011.</p> <p>Datum des klinischen Data Cut-offs für die Analyse des primären Endpunkt: 19. Dezember 2011</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Bis zur Durchführung einer finalen Analyse des sekundären Endpunktes Gesamtüberlebens wird die Studie nicht als beendet eingestuft.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

Flow chart: Hauschild 2012 (BREAK-3)



Quelle: Hauschild 2012

Abstract: Hersh E, Del Vecchio M, Brown M et al. Phase 3, randomized, open label, multicenter trial of nab-paclitaxel (nab-P) vs dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with metastatic malignant melanoma. Pigment Cell Melanoma Research 2012; 25, 863

Tabelle 4-151 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Hersh 2012

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Hersh 2012
-	Studienziel	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäre Fragestellung:
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Offene, multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte Phase III Studie um die Wirksamkeit von nab-Paclitaxel (nab-P) versus Dacarbazin (DTIC) bei Patienten mit einem metastasiertem malignem Melanom (MMM) zu untersuchen.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben verfügbar.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien <ul style="list-style-type: none"> - Chemotherapie naive Patienten mit Stadium IV MMM - Keine Hirnmetastasen - LDH Level
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie war eine multizentrische Studie mit Studienzentren in Australien, Deutschland, Frankreich und USA.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die in der Studie eingesetzte Studienmedikation war: <ul style="list-style-type: none"> - nab-Paclitaxel (150 mg/m², Behandlungstage 1, 8 und 15). nab-Paclitaxel wurde in Intervallen von 4 Wochen verabreicht. - Dacarbazin(1.000 mg/m²; iv). Dacarbazin wurde in Intervallen von 3 Wochen verabreicht.
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	Primärer Endpunkt: Progressionsfreies Überleben Der primäre Endpunkt progressionsfreies Überleben war definiert als Bewertung des Krankheitsfortschritts durch Auswertung von CT-Bildern im Abstand von 8 Wochen. Sekundärer Endpunkt: Gesamtüberleben (OS) Eine Interim-Analyse des sekundären Endpunktes

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Hersh 2012
	Erhebungsinstrumenten	Gesamtüberleben erfolgte zum Zeitpunkt der Analyse des primären Endpunktes. Es sind keine weiteren Informationen zum Endpunkt verfügbar. Sekundäre Endpunkte: In der Studie wurden weitere Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte untersucht, die jedoch im Rahmen der Nutzenbewertung für Dabrafenib ohne Bedeutung sind. Diese Endpunkte wurden daher in Anhang 4 F nicht weiter betrachtet.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben verfügbar
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Keine Angaben verfügbar
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben verfügbar
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben verfügbar
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angaben verfügbar
9	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	Keine Angaben verfügbar
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Angaben verfügbar
11	Verblindung	
11a	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?	Die Studie war eine offene, multizentrische, aktiv-kontrollierte, zwei-armige Phase III Studie. Die Patienten, Prüfarzte und Studienpersonal waren nicht verblindet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Hersh 2012
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Angaben verfügbar
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Keine Angaben verfügbar
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben verfügbar
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Die Angaben in der Publikation sind unzureichend um den Patientenfluss darzustellen.
13a	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	nab-Paclitaxel a) n=264 b) n = keine Angaben verfügbar c) n = ITT-Population, keine weiteren Angaben verfügbar Dacarbazin a) n=265 b) n = keine Angaben verfügbar c) n = ITT-Population, keine weiteren Angaben verfügbar Der primäre Endpunkt wurde für die ITT-Population analysiert. Es sind keine Angaben verfügbar zur Gesamtzahl der in der ITT-Analyse berücksichtigten Patienten.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Keine Angaben verfügbar
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde zwischen April 2009 und Juni 2011 durchgeführt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde beendet und als Abstract publiziert
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

Die Angaben in der Publikation sind nicht ausreichend um den Patientenfluss darzustellen.

Studientitel: A Phase II Open-Label, Two-Cohort, Multicentre Study of GSK2118436 as a Single Agent in Treatment Naive and Previously Treated Subjects with BRAF Mutation-Positive Metastatic Melanoma to the Brain (BREAK-MB)

Vollpublikation: Long GV, Davies MA, Kefford RF et al. Dabrafenib in patients with VAL600Glu or VAL600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncology 2012; 13, 1087-1095.

Tabelle 4-152 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Long 2012 (BREAK-MB)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Long 2012
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Dabrafenib (GSK2118436) in Patienten mit BRAF-V600E/K Mutation positivem Melanom und Hirnmetastasen</p> <p><u>Primäre Fragestellung</u></p> <p>Untersuchung der Gesamt-intrakraniellen Ansprechrate (overall intracranial response rate), definiert als der Anteil der Patienten mit bestätigtem, vollständigen oder teilweisen intrakraniellen Ansprechen. Die Untersuchung der Fragestellung erfolgte für zwei unterschiedliche Patientenkohorten:</p> <p>Kohorte A: Patienten ohne lokale Vortherapie zur Behandlung von Hirnmetastasen.</p> <p>Kohorte B: Patienten mit lokaler Vortherapie zur Behandlung von Hirnmetastasen, darunter chirurgische Verfahren, WBRT oder SRS.</p> <p><u>Sekundäre Fragestellungen</u></p> <p>Bei Patienten mit einem V600E Mutation positivem Melanom:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung der Gesamtansprechrates. • Bestimmung der Dauer des Gesamtansprechens und des intrakraniellen Ansprechens. • Bestimmung des progressionsfreien Überlebens • Bestimmung des Gesamtüberlebens <p>Bei Patienten mit einem V600K Mutation positivem Melanom:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung der Gesamt-intrakraniellen Ansprechrate. • Bestimmung der Gesamtansprechrates • Bestimmung der Dauer des Gesamtansprechens und des intrakraniellen Ansprechens. • Bestimmung des progressionsfreien Überlebens • Bestimmung des Gesamtüberlebens

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Long 2012
		<p>Weitere sekundäre Fragestellungen sind</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entwicklung und Validierung eines BRAF Mutation Assay • Charakterisierung der Sicherheit und Verträglichkeit von Dabrafenib (GSK2118436) im Verlauf der Studie • Untersuchung der Dosierung von Dabrafenib und seiner Metabolite • Untersuchung der Pharmakokinetik von Dexamethason vor und während der Verabreichung von Dabrafenib bei Patienten, die eine stabile Dosis von Dexamethason erhalten (beschränkt auf ausgewählte Studienzentren) • Untersuchung der Pharmakokinetik von Dabrafenib und seiner Metabolite in Patienten, die eine stabile Dosis von Dexamethason erhalten (beschränkt auf ausgewählte Zentren) <p><u>Explorative Fragestellungen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Exploration ob BRAF Mutationen in zirkulierender zellfreier DNA (cfDNA) zur Baseline korrelieren mit Mutationen im Tumorgewebe, mittels einem cfDNA basierten Bluttestsystem. • Untersuchung anderer Mutationen, die mit einem Ansprechen auf Dabrafenib assoziiert sind, unter Anwendung einer optional cfDNA Blutprobe, die zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression entnommen wurde. • Identifikation von Biomarkern (hinweisend oder prädiktiv) für eine Bewertung des Tumoransprechens. • Untersuchung des Zusammenhangs zwischen verschiedenen genetischen Varianten in Patienten und der Pharmakokinetik von Dabrafenib, sowie der Wirksamkeit, Sicherheit und Tolerabilität von Dabrafenib.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Offene, multizentrische, prospektive, ein-armige Phase II Studie mit zwei Patientenkohorten, um die Aktivität von Dabrafenib in Patienten mit histologisch bestätigtem BRAF-V600E/K Mutation positivem Melanom und Hirnmetastasen, zu untersuchen.</p> <p>Die Untersuchung erfolgte für zwei Patientenkohorten: Kohorte A: Patienten ohne lokale Vortherapie zur Behandlung von Hirnmetastasen. Kohorte B: Patienten mit lokaler Vortherapie zur Behandlung von Hirnmetastasen, darunter chirurgische Verfahren, WBRT</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Long 2012
		<p>oder SRS.</p> <p>Alle Patienten in beiden Kohorten erhielten Dabrafenib (150 mg BID, oral) bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression, Tod oder unakzeptablen, unerwünschten Ereignissen. Nach Absetzen der Studienmedikation verblieben die Patienten im Follow-Up Zeitraum bis zum Tod für weitere Untersuchungen und der Erhebung von ergänzenden Daten zu weiter verabreichten Krebstherapien.</p> <p>Patienten mit Krankheitsprogression konnten die Behandlung mit Dabrafenib fortsetzen, sofern der Prüfarzt der Überzeugung war, dass die Patienten davon profitieren würden.</p> <p>Patienten, die während dem Studienzeitraum oder der Follow-Up Periode verstarben, wurden als „Completer“ eingestuft. Als „Nicht-Completer“ wurden Patienten eingestuft, die nicht verstarben und nicht in den Follow-Up Zeitraum eingeschlossen wurden, die ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurückzogen, die vom Prüfarzt im Rahmen der Studie nicht weiter beobachtet wurden oder bei einer Beendigung der Studie.</p> <p>Die Studie wurde als beendet eingestuft, wenn 70% der Patienten in Kohorte A und 70% der Patienten in Kohorte B verstorben waren, die Teilnahme an der Studie zurückgezogen hatten oder nicht in den Follow-Up Zeitraum eingeschlossen wurden. Patienten, die bei Studienende weiterhin Studienmedikation erhielten, wurden angeboten, in die offene Studie BRF114144 zu wechseln.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment 01 vom 3. März 2011</p> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung des Abbruchkriteriums für Patienten mit einer QTcB von >530 ms auf >500 ms. - Spezifisches Amendment für Frankreich auf Anfrage der regulatorischen Behörden. <p>Amendment 02 vom 22. März 2011</p> <ul style="list-style-type: none"> - Definition der primären Wirksamkeitspopulation als Patienten mit V600E Mutation positivem Melanom und die sekundäre Wirksamkeitspopulation als Patienten mit V600K Mutation positivem Melanom. - Änderung der einzuschließenden Patienten von 80 auf 142. - Änderung des zweistufigen Studiendesigns auf ein einstufiges Studiendesign. - Änderung der alternativen Studienhypothese für den Endpunkt Gesamt-intrakranielle Ansprechrate von >0,25 auf >0,30. - Änderung des Typ 1 Fehler (alpha) für die Studie auf 0,025 (einseitig).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Long 2012
		<ul style="list-style-type: none"> - Einrichtung eines unabhängigen Data Monitoring Komitees, um eine kontinuierliche Begutachtung im Verlauf der Studie zu gewährleisten. - Änderungen der Einschluss- und Ausschlusskriterien - Dosisänderung für die Studienmedikation für Patienten die eine Uveitis entwickeln. - Behandlung dermatologischer unerwünschter Ereignisse - Ergänzung des Studienprotokolls um weitere präspezifizierte schwere unerwünschte Ereignisse. <p>Amendment 03 vom 3. Juni 2011</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aktualisierung der Dosisüberwachung und Behandlungsleitlinie für eine Neutropenie und Fieber. - Änderung der Erfassung von Ganzkörperphotographien zur Baseline von "erforderlich" zu „empfohlen“. - Empfehlung zur Erhebung von PK Daten für alle schwerwiegenden, unerwünschten Ereignissen. - Ergänzung des Time und Event Schedules (T&E) um ein ANC zum Tag 8, Ergänzung um Zytokin Fieber-Kits und weiterer geringfügiger Korrekturen. - Ergänzung der Sektion "Bedenkliche Arzneimittel" um Dexamethason <p>Amendment 04 vom 11. November 2011</p> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung der Definition des Studienendes von 70% der Patienten in jeder Kohorte, die verstorben sind, ihre Einwilligung zurückgezogen haben oder nicht in der Follow-Up Studie berücksichtigt wurden zu 70% verstorbener Patienten in jeder Kohorte. - Berücksichtigung einer Leitlinie für die Überwachung und das Management einer Niereninsuffizienz. - Aktualisierung einer Dosismodifikation für wiederkehrende Grad-3 Toxizität. - Berücksichtigung der Erhebung von Serum Kreatinin Laborwerten und BUN Laborwerten in Zusammenhang mit dem Management von Fieber.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Grundsätzliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Histologisch gesichertes, metastasiertes (Stadium IV) Melanom mit BRAF-V600E/K Mutation. Nachweis in einem Zentrallabor mit einem Assay von Response Genetics Inc. (RGI), für einen ausschließlichen Gebrauch in klinischen Studien. - Bis zu zwei vorherige systemische Therapien für die Behandlung eines extrakraniellen metastasierten Melanoms, inklusive Chemo-, Zytokin-, Immun-, biologische Therapie und Vakzinetherapie. - Mindestens zwei messbare intrakranielle Zielläsionen wie in Sektion 3.1.2. des Studienprotokolls beschrieben. - Performance Status 0-1 der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Long 2012
		<p>Einschlusskriterien für Kohorte A</p> <ul style="list-style-type: none"> - Keine lokale Vorbehandlung für Hirnmetastasen - Patienten mit einer Kortikosteroid-Begleitbehandlung erhalten entweder eine stabile Dosis oder eine abnehmende Dosis für einen Zeitraum von mindestens drei Wochen vor der ersten Dosis Studienmedikation (siehe Studienprotokoll Sektion 5.3). - Keine prophylaktische oder präventive anti-epileptische Therapie mit der Ausnahme, eine anti-epileptische Therapie ist indiziert, um bereits vorliegende neurologische Symptome zu behandeln, ohne Bezug zu Hirnmetastasen. <p>Einschlusskriterien für Kohorte B</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten erhielten mindestens eine lokale Vorbehandlung für Hirnmetastasen, darunter, aber nicht ausschließlich, Gehirnochirurgie, WBRT oder SRS. - Multiple, lokale Therapien oder Kombinationen von lokalen Therapien waren erlaubt. Für Patienten, deren Hirnläsionen mit lokalen Therapien behandelt wurden (inklusive WBRT) waren, war eine Progression von bereits bestehenden Läsionen entsprechend den RECIST v1.1 Kriterien (>20% Vergrößerung der Läsion mit dem größten Durchmessers) oder neue, messbare Läsionen erforderlich. Für Patienten, bei denen einige aber nicht alle Hirnläsionen mit einer lokalen Therapie behandelt worden waren, war keine Krankheitsprogression für den Studieneinschluss erforderlich, so lange sichergestellt war, dass messbare und nicht vorbehandelte Hirnläsionen vorlagen. - Patienten mit einer Kortikosteroid-Begleitbehandlung erhalten entweder eine stabile Dosis oder eine abnehmende Dosis für einen Zeitraum von mindestens zwei Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation (siehe Studienprotokoll Sektion 5.3). - Eine prophylaktische oder präventive anti-epileptische Therapie war erlaubt. <p>Hauptsächliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Neurologische Symptome mit Bezug zu Hirnmetastasen - Vorbehandlung mit einem BRAF oder MEK Inhibitor - Anwesenheit einer leptomeningealen Erkrankung oder primärer duraler Metastasen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p><u>Sponsor der Studie</u> GlaxoSmithKline</p> <p><u>Unterzeichner des Sponsors</u> Vicki Goodman, MD</p> <p><u>Leitender Prüfarzt</u> John M Kirkwood, MD</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Long 2012
		<p><u>Studienmanagement und Monitoring</u> GlaxoSmithKline</p> <p><u>Gewebeproben</u> RGI, Los Angeles</p> <p><u>Blutproben, Dexamethason Pharmakokinetik</u> Covance, Indianapolis</p> <p><u>MRI, CT Scans, ECHO</u> Perceptive, Billeria</p> <p><u>ECG, PGx</u> GlaxoSmithKline</p> <p><u>Photographie</u> Cranfield Scientific, Fairfield</p> <p><u>Biomarkers</u> Lab Corp, RTP</p> <p><u>Studienzentren</u> 24 Studienzentren in 6 Ländern; darunter Australien (3), Kanada (3), Frankreich (4), Deutschland (3), Italien (1) und USA (9)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Long 2012
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die in der Studie eingesetzte Studienmedikation war:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dabrafenib (150 mg BID, oral) <p>Dabrafenib</p> <p>Dabrafenib wurde von GSK als Kapseln (HPMC) mit 50 mg und 75 mg aktivem Wirkstoff zur Verfügung gestellt. Die Patienten erhielten 150 mg BID oral. Die Studienmedikation wurde kontinuierlich verabreicht bis zur Progression der Erkrankung, Auftreten eines unakzeptablen AEs oder Tod. Nach beendeter Verabreichung der Studienmedikation verblieben die Patienten bis zum Tod in der Studie, um weitere Follow-Up Daten und Daten zur weiteren Krebsbehandlung zu erheben. Für Patienten mit einer Krankheitsprogression konnte die Behandlung mit Dabrafenib fortgesetzt werden, wenn der Prüfarzt der Auffassung war, dass die Patienten von einer Fortführung der Behandlung profitieren würden.</p> <p>Die Patienten waren angewiesen Dabrafenib in Intervallen von 12 Stunden und zu gleichen Tageszeiten einzunehmen. Die Einnahme der Kapseln sollte nüchtern erfolgen, entweder eine Stunde vor oder zwei Stunden nach einer Mahlzeit.</p> <p>Vergleichsmedikation</p> <p>Die Studie war eine offene, einarmige Studie. Es kam keine Vergleichsmedikation zur Anwendung.</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>Primärer Endpunkt: Tumoransprechen - Gesamt-intrakranielle Ansprechrate (OIRR)</p> <p>Die Gesamt-intrakranielle Ansprechrate (OIRR) war der primäre Wirksamkeitsendpunkt für die beiden untersuchten Patientenkohorten. OIRR war definiert als der Anteil Patienten mit einem bestätigten Gesamt- oder Teilansprechen, nach Auswertung durch den Prüfarzt und unter Berücksichtigung der RECIST v1.1 Kriterien. Eine zusätzliche Analyse durch einen unabhängigen Radiologen wurde als ergänzende Evidenz berücksichtigt.</p> <p>Das intrakranielle Ansprechen und das Gesamtansprechen zu einzelnen Untersuchungszeitpunkten für Patienten mit messbaren Läsionen zur Baseline, wurden mit einem Algorithmus bewertet, der in Abschnitt 6.3.2 des Studienprotokolls beschrieben ist. Berücksichtigt wurden die folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtansprechen: Verschwinden aller Zielläsionen - Teilansprechen: Reduktion der Summe der Durchmesser der Zielläsionen um mindestens 30% gegenüber dem Messwert zur Baseline. - Stabile Erkrankung: Es liegt keine hinreichende Verkleinerung vor, die eine Einordnung als

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Long 2012
		<p>Teilansprechen erlaubt. Es liegt keine hinreichende Vergrößerung vor, die eine Einordnung als Krankheitsprogression begründet.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Krankheitsprogression: Anstieg der Summe der Durchmesser der Zielläsionen um mindestens 20% und um mindestens 5mm. Berücksichtigung der kleinsten gemessenen Summe der Durchmesser unter Behandlung mit Studienmedikation als Referenz. - Nicht auswertbar: Keine Klassifikation in eine der zuvor genannten Gruppen möglich. <p>Zusätzlich zur Auswertung durch die Prüfarzte wurden die MRI und CT Scans retrospektiv durch einen unabhängigen Radiologen begutachtet. Unter Berücksichtigung der zuvor genannten Methodik wurden die Endpunkte intrakranielles Ansprechen und Gesamtansprechen bestimmt.</p> <p>Im Fall von abweichenden Ergebnissen zwischen den Prüfarzten und dem unabhängigen Radiologen wurden die Scans durch einen verblindeten, dritten Reviewer begutachtet.</p> <p>Sekundärer Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)</p> <p>Der sekundäre Endpunkt progressionsfreies Überleben war definiert als das Zeitintervall (Monaten) zwischen der ersten verabreichten Dosis der Studienmedikation und dem ersten Auftreten einer intrakraniellen oder extrakraniellen Krankheitsprogression oder Tod durch jegliche Ursache. Der Endpunkt wurde getrennt für die beiden Patientenpopulationen mit V600E und V600K Mutation analysiert.</p> <p>Patienten, die vor Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod durch jegliche Ursache eine zusätzliche Krebstherapie erhielten, wurden zum Zeitpunkt des letzten adäquaten Studientermins vor Initiierung der neuen Medikation zensiert. Patienten ohne dokumentierte Progression oder Tod durch jegliche Ursache wurden zum Termin der letzten adäquaten Studienvisite zensiert.</p> <p>Der Endpunkt progressionsfreies Überleben (intrakranielle Progression) wurde durch den Prüfarzt bestimmt und zusätzlich verblindet analysiert, durch einen unabhängigen Neuroradiologen.</p> <p>Sekundärer Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)</p> <p>Der sekundäre Endpunkt Gesamtüberleben war definiert als das Zeitintervall (in Monaten) zwischen der ersten verabreichten Dosis der Studienmedikation und Tod durch jegliche Ursache. Für Patienten die nicht im Verlauf der Studie verstarben wurde der Endpunkt zum Datum der letzten adäquaten Studienvisite zensiert. Der Endpunkt wurde getrennt für beide Patientenkohorten analysiert.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Long 2012
		<p>Sekundärer Endpunkt: Tumoransprechen – Gesamtansprechrare</p> <p>Der sekundäre Endpunkt Tumoransprechen – Gesamtansprechrare war definiert als der Anteil Patienten mit auswertbarer Erkrankung zur Baseline, für die entweder ein vollständiges Ansprechen (CR) oder ein partielles Ansprechen (PR) unter Berücksichtigung der RECIST v1.1 Kriterien ermittelt werden konnte. Für diesen Zweck wurden intrakranielle- und extrakranielle Ansprechen miteinander kombiniert. Patienten die nicht auswertbar waren oder Patienten mit fehlenden Ergebnissen wurden als Therapieversager eingestuft. Die Gesamtansprechrare wurde sowohl durch den Prüfarzt als auch retrospektiv durch einen unabhängigen Reviewer bestimmt.</p> <p>Die Bestimmung intrakranieller Ansprechraten erfolgte mit kontrastverstärktem Magnet-Resonanz-Imaging (MRI), und unter Berücksichtigung der RECIST v1.1 Kriterien ausgewertet. Messbare Läsionen waren definiert als Läsionen, die in mindestens einer Dimension exakt bestimmt werden konnten, mit einem Durchmesser ≥ 5 mm im MRI. Für die Auswertung von Läsionen ≥ 5 mm bis < 1 cm wurden benachbarte Schnitte von 1 mm berücksichtigt. Für einzelne intrakranielle Läsionen ≥ 1 cm oder für multiple intrakranielle Läsionen mit mindestens einem Durchmesser ≥ 1 cm wurden benachbarte Schnitte mit einer Dicke berücksichtigt, die der Hälfte der Läsion entsprach. Für die Auswertung wurden bis zu 5 Läsionen als Zielläsionen bestimmt, weitere mögliche Läsionen wurden von der Betrachtung ausgeschlossen.</p> <p>Extrakranielle Ansprechraten wurden mit kontrastverstärkter Computertomographie (CT) als bevorzugtem Verfahren oder MRI bestimmt. Bei der Auswertung wurden benachbarte Schnitte von 5 mm berücksichtigt, als minimale Größe einer messbaren extrakraniellen Läsion wurde das Zweifache der Schnittdicke bestimmt. Bis zu 2 Läsionen je Organ, das als repräsentativ für die betroffenen Organe eingestuft wurde, wurden als Zielläsion ausgewählt. Die Gesamtzahl aller berücksichtigten Läsionen war auf ein Maximum von 5 begrenzt. Hautknötchen und Papeln wurden nur dann als auswertbar eingestuft, wenn sie oberflächlich waren.</p> <p>Alle MRI und CT Scans für die Bestimmung der intrakraniellen Ansprechrare und der Gesamt-Ansprechrare wurden retrospektiv, durch einen unabhängigen Radiologen, zentral begutachtet. Sowohl der Review der MRI und CT Scans durch den Prüfarzt und durch den unabhängigen zentralen Reviewer berücksichtigte die gleiche Methodik.</p> <p>Intrakranielle Ansprechraten und Gesamtansprechraten für Patienten mit messbarer Erkrankung zur Baseline wurden wie folgt bestimmt: Vollständiges Ansprechen (CR): Verschwinden aller Zielläsionen. Partielles Ansprechen (PR): mindestens eine 30% Reduktion der Summe der Durchmesser der Zielläsionen im Vergleich zur Baseline. Stabile Erkrankung: Keine ausreichende Verkleinerung um als Teilansprechen oder Progression eingestuft zu werden. Krankheitsprogression war definiert als ein mindestens 20% Anstieg der Summe der Durchmesser der Zielläsionen unter</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Long 2012
		<p>Berücksichtigung des kleinsten gemessenen Durchmesser im Verlauf der Studie als Referenz Alle sonstigen Antworten, die keiner der zuvor definierten Kategorien zugeordnet werden konnten, wurden als nichtauswertbar eingestuft.</p> <p>Sekundärer Endpunkt: Tumoransprechen – Dauer des Gesamtansprechens</p> <p>Der sekundäre Endpunkt Dauer des intrakranielle Ansprechens für Patienten mit V600E Mutations-positivem Melanom wurde für Patienten mit einem bestätigten vollständigen oder partiellen Tumoransprechen bestimmt. Der Endpunkt war definiert als das Zeitintervall (Monaten) zwischen dem ersten dokumentierten teilweisen oder vollständigen intrakraniellen Tumoransprechens und der ersten dokumentierten intrakraniellen Krankheitsprogression oder Tod, unabhängig von der Ursache.</p> <p>Der sekundäre Endpunkt Dauer des Gesamtansprechens für Patienten mit V600 E Mutations-positivem Melanom wurde für Patienten mit einem bestätigten vollständigen oder partiellen Tumoransprechen bestimmt. Der Endpunkt war definiert als das Zeitintervall (Monaten) zwischen dem ersten dokumentierten teilweisen oder vollständigen intra- oder extrakraniellen Tumoransprechen und der ersten dokumentierten intra- oder extrakraniellen Krankheitsprogression oder Tod, unabhängig von der Ursache.</p> <p>Die Endpunkte wurden getrennt für beide Patientenkohorten bestimmt.</p> <p>Patienten, die vor Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod durch jegliche Ursache eine zusätzliche Krebstherapie erhielten, wurden zum Zeitpunkt des letzten adäquaten Studientermins vor Initiierung der neuen Medikation zensiert. Patienten ohne dokumentierte Progression oder Tod durch jegliche Ursache wurden zum Termin der letzten adäquaten Studienvisite zensiert.</p> <p>Sonstige sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gesamt-intrakranielle Ansprechrate für Patienten mit V600K Mutation positivem Melanom, getrennt für beide Kohorten - Gesamtansprechrate für Patienten mit V600K Mutation positivem Melanom, getrennt für beide Kohorten - Dauer des intrakraniellen Ansprechens für Patienten mit V600K Mutation positivem Melanom und bestätigtem Gesamt- oder teilweisen Ansprechen, getrennt für beide Kohorten. - Dauer des Gesamtansprechens für Patienten mit V600K Mutation positivem Melanom und bestätigtem Gesamt- oder teilweisen Ansprechen, getrennt für beide Kohorten. - Progressionsfreies Überleben bei Patienten mit V600E Mutation positivem Melanom, definiert als der Zeitraum zwischen der ersten Dosis der Studienmedikation und dem ersten Auftreten einer intra- oder extrakraniellen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Long 2012
		<p>Krankheitsprogression oder Tod, unabhängig von der Ursache. Der Endpunkt wurde für beide Kohorten getrennt analysiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Progressionsfreies Überleben bei Patienten mit V600K Mutation positivem Melanom, getrennt für jede Kohorte. - Gesamtüberleben bei Patienten mit V600E Mutation positivem Melanom, definiert als der Zeitraum zwischen der ersten Dosis der Studienmedikation und Tod, unabhängig von der Todesursache. - Gesamtüberleben bei Patienten mit V600K Mutation positivem Melanom. - Sicherheit und Verträglichkeit von Dabrafenib - Pharmakokinetik von Dabrafenib und seinen Metaboliten für die gesamte Studienpopulation - Pharmakokinetik von Dabrafenib und seinen Metaboliten bei bis zu 15 Patienten, die Dexamethason als Begleitmedikation erhielten und unter Berücksichtigung der Parameter C_{max}, C_{min}, C_{max} (T_{max}) und AUC (0-t). - Pharmakokinetik von Dexamethason bei bis zu 15 Patienten die Dexamethason als Begleitmedikation erhielten und unter Berücksichtigung der Parameter C_{max}, C_{min}, C_{max} (T_{max}) und AUC (0-t). - Entwicklung und Validierung eines BRAF Screening Assays. <p>Explorative Endpunkte: Biomarker und Pharmakogenetik</p> <ul style="list-style-type: none"> - Untersuchung von Mutationen, MEK1/2, PTEN und weiteren Genen. Messung von weiteren Biomarkern im Tumorgewebe mit Bezug zur Wirkung von Dabrafenib. - Untersuchung ob BRAF Mutationen in cfDNA korrelieren mit Mutationen im Tumorgewebe, von dem sie entnommen wurde. Zur Baseline und zum Zeitpunkt einer Progression werden weitere cfDNA Samples auf weitere Mutationen untersucht, die in Beziehung zur Wirkung von Dabrafenib stehen - Analyse genetischer Variationen in der DNA von Blutproben, zur Abschätzung ihres Bezugs zum Ansprechen und Behandlung mit Dabrafenib <p>Definition und Bestimmung: Intrakranielle Läsionen</p> <p>Für die Untersuchung intrakranieller Läsionen im Rahmen der Studie, war die kontrastverstärkte Magnet-Resonanz-Tomographie (MRI) das einzig akzeptierte Messverfahren. Messbare Läsionen waren definiert als Läsionen, die mit hinreichender Genauigkeit in mindestens einer Dimension gemessen werden konnten und deren längster Durchmesser ≥ 5 mm betrug. Für Läsionen mit einem Durchmesser ≥ 5 mm und < 1 cm wurden aufeinanderfolgende Schnitte von 1mm ausgewertet. Für einzelne intrakranielle Läsionen oder multiple intrakranielle Läsionen mit mindestens einer Läsion > 1 cm wurden aufeinanderfolgende Schnitte mit einer</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Long 2012
		<p>Mindestdicke von 50% der Läsion ausgewertet. Bis zu 5 Läsionen wurden als Zielläsionen ausgewertet. Alle darüber hinausgehenden Läsionen wurden nicht für die Auswertung berücksichtigt.</p> <p>Gemäß Studienprotokoll war eine Bestätigung des intrakraniellen Ansprechens, des vollständigen und partiellen Ansprechens erforderlich.</p> <p>Definition und Bestimmung: Extrakranielle Läsionen</p> <p>Extrakranielle Läsionen wurden mittels einer kontrastverstärkten Computertomographie (CT) oder der Magnet-Resonanz-Tomographie an aufeinanderfolgenden Schnitten von 5mm Dicke untersucht. Als minimale Größe für eine auswertbare extrakranielle Läsion wurde das Doppelte der Schnittdicke berücksichtigt. Bis zu zwei Läsionen pro Organ, die als repräsentativ für alle betroffenen Organe eingestuft wurden, wurden als Zielläsionen für die Auswertung berücksichtigt. Die maximale Anzahl der in der Analyse berücksichtigten Läsionen betrug fünf, darüber hinausgehende Läsionen wurden nicht für die Auswertung berücksichtigt. Hautknötchen oder Papeln wurden nur dann als Läsionen berücksichtigt, wenn sie oberflächlich waren. Im Fall von Hautläsionen war eine farbphotographische Dokumentation erforderlich. Für Hautknötchen und Papeln war die Dokumentation mittels eines Lineals erforderlich.</p> <p>Definition und Bestimmung: Neue Läsionen</p> <p>Neue Läsionen, die eine Krankheitsprogression anzeigten, mussten zweifelsfrei sein. Details des Nachweises sind in Abschnitt 6.3.2.5 des Studienprotokolls beschrieben.</p> <p>Follow-Up Untersuchung nach Behandlungsende</p> <p>Kriterien für Untersuchen nach Behandlungsende sind in Abschnitt 6.2.2.2 des Studienprotokolls beschrieben</p> <p>Zusätzlich zur Auswertung durch die Prüfarzte wurden die MRI und CT Scans retrospektiv durch einen unabhängigen Radiologen begutachtet. Unter Berücksichtigung der zuvor genannten Methodik wurden die Endpunkte intrakranielles Ansprechen und Gesamtansprechen bestimmt.</p> <p>Im Fall von abweichenden Ergebnissen zwischen den Prüfarzten und dem unabhängigen Radiologen wurden die Scans durch einen verblindeten, dritten Reviewer begutachtet.</p> <p>Definition und Bestimmung: Sicherheit und Verträglichkeit</p> <p>Unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden für einen Zeitraum bis 30 Tage nach Beendigung der Studienmedikation untersucht, beginnend mit der ersten Gabe der Studienmedikation. Die Dokumentation der Ereignisse war unabhängig davon, ob die Patienten nach</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Long 2012
		<p>Beendigung der Studienmedikation eine neue Krebstherapie erhielten.</p> <p>Fehlende Wirksamkeit (lack of efficacy) wurde nicht als unerwünschtes Ereignis dokumentiert, allerdings sonstige Ereignisse, die als Ergebnis der fehlenden Wirksamkeit auftraten.</p> <p>Weitere Parameter der Sicherheits- und Verträglichkeitsuntersuchung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Körperliche Untersuchungen und Vitalzeichen - Performance Status der Eastern Cooperative Performance Group (ECOG) - Klinische Laboruntersuchungen - Schwangerschaft und Anforderungen an eine Empfängnisverhütung - Dermatologische Untersuchungen - Neurologische Untersuchungen - Elektrokardiogramm (EKG) und Echokardiogramm (ECHO) <p>Alle schwerwiegenden, unerwünschten Ereignisse wurden GSK innerhalb von 24 Stunden zur Kenntnis gebracht, mit Ausnahme von SAEs, die als natürliches Ereignis in Zusammenhang mit der Krankheitsprogression bewertet wurden. Für eine Krankheitsprogression, die den natürlichen Verlauf der Erkrankung überstieg, wurde von einer kausalen Beziehung zwischen Progression und Studienmedikation ausgegangen und als SAE berichtet.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Amendment 02</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ergänzung des Studienprotokolls um weitere präspezifizierte, schwere, unerwünschte Ereignisse. <p>Amendment 03</p> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung der Erfassung von Ganzkörperfotographien zur Baseline von „erforderlich“ zu „empfohlen“. - Empfehlung zur Erhebung von PK Daten für alle schwerwiegenden, unerwünschten Ereignisse
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Kalkulation der Fallzahl für Patienten mit V600E Mutation positivem Melanom wurde für den primären Endpunkt Gesamt-intrakranielle Ansprechrate (OIRR) bestimmt. Die Fallzahlplanung sah für die beiden Kohorten den Studieneinschluss von je 60 Patienten mit BRAF-V600E Mutation positivem Melanom vor.</p> <p>Auf der Basis der Studie BRF112680 wurde die Annahme getroffen, dass bei ca. 15% der Patienten mit BRAF Mutation positivem Melanom eine V600K Mutation vorliegt. Hieraus folgt, dass die Zielpopulation für die beiden Patientenkohorten aus ca.60 Patienten mit V600E und ca. 11</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Long 2012
		<p>Patienten mit V600K Mutation positivem Melanom besteht.</p> <p>Es wurde die Annahme getroffen, dass eine Verbesserung der OIRR um $\leq 10\%$ keinen klinischen Zusatznutzen im Vergleich zu bereits verfügbaren Therapie bedeutet, während eine Verbesserung des OIRR um 30% als eine klinisch bedeutsame Verbesserung eingestuft wurde.</p> <p>Für diese Studie war keine Neukalkulation der Fallzahl vorgesehen.</p> <p>Details zur Bestimmung der Fallzahl sind im RAP für die Studie dargelegt.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Interim Analyse</p> <p>Eine formale Interim Analyse mit definierten, statistischen Entscheidungskriterien war nicht geplant.</p> <p>Für jede Patientenkohorte wurde eine Interimanalyse der Sicherheit und Verträglichkeit nach Einschluss von 15 Patienten mit BRAF-V600E Mutation positivem Melanom durchgeführt, die eine Behandlung mit Dabrafenib erhielten und für die mindestens zwei Studienvisiten durchgeführt wurden.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden zu gleichen Teilen in die beiden Patientenkohorten eingeschlossen. Patienten in beiden Kohorten wurde die gleiche Studienmedikation verabreicht.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Einschluss zu gleichen Teilen in die beiden Patientenkohorten.</p> <p>Die Patienten wurden entsprechend der lokalen Vorbehandlung wegen Hirnmetastasen der Kohorte A oder B zugeteilt.</p>
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	<p>Der Einschluss in eine der beiden Kohorten wurde zentral durchgeführt. Nach Einverständnis zur Teilnahme an der Studie erfolgte die Registrierung der Patienten in einem GSK interactive voice response system. Den Patienten wurde eine Identifikationsnummer zugewiesen, die im gesamten Verlauf der Studie beibehalten wurde.</p> <p>Die Studie war eine offene und nicht verblindete Studie.</p>
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	<p>Der Einschluss in die Studie erfolgte durch den Prüfarzt.</p> <p>Nach Registrierung der Patienten in einem IVRS System erfolgte die Freigabe zur Teilnahme an der Studie</p>
11	Verblindung	

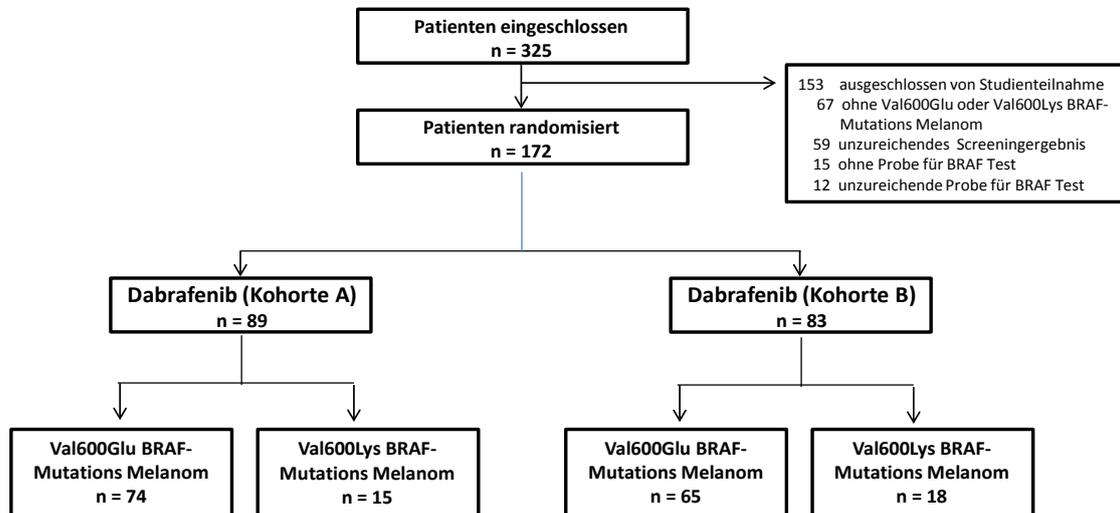
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Long 2012
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die klinische Studie war eine offene (open label) Phase II Studie, bei der alle Patienten in beiden Patientenkohorten die gleiche Studienmedikation erhielten. Patienten, Prüferärzte und das Studienpersonal waren nicht verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primärer Endpunkt: Tumoransprechen - Gesamt-intrakranielle Ansprechrate (OIRR)</p> <p>Der primäre Endpunkt war die Gesamt-intrakranielle Ansprechrate bei Patienten mit BRAF-V600E Mutation positivem Melanom. Die Ansprechraten wurden separat für jede der beiden Kohorten bestimmt. Die Ansprechrate war definiert als der Prozentsatz Patienten in jeder Kohorte mit einem vollständigen oder partiellen Ansprechen und wurde durch den Prüferarzt anhand modifizierter RECIST v1.1 Kriterien bestimmt. Patienten ohne auswertbares Ergebnis oder mit fehlendem Ansprechen wurde als Non-Responder berücksichtigt.</p> <p>Ergänzend wurde eine retrospektive Analyse des Endpunkts durch einen unabhängigen Reviewer durchgeführt, die unter Anwendung der gleichen Kriterien erfolgte.</p> <p>Für beide Kohorten wurde die Gesamt-intrakranielle Ansprechrate und ein 95% Konfidenzintervall bestimmt.</p> <p>Sekundärer Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)</p> <p>PFS war definiert als der Zeitraum zwischen der ersten verabreichten Dosis der Studienmedikation und dem Auftreten einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache. Die Ergebnisse wurden als Kaplan-Meier Schätzer mit einem zweiseitigen 95% Konfidenzintervall und als Quartile dargestellt.</p> <p>Für Patienten, die eine weitere Krebstherapie vor Krankheitsprogression erhielten, wurde die PFS zur letzten adäquaten Studienvsiste vor Beginn der neuen Krebstherapie zensiert. Für Patienten ohne dokumentierte Krankheitsprogression wurde die PFS zur letzten adäquaten Studienvsiste zensiert.</p> <p>Für die Analyse des PFS wurden die Ergebnisse der Prüferärzte und die Ergebnisse des unabhängigen Reviewers für die intrakranielle Ansprechrate berücksichtigt.</p> <p>Sekundärer Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)</p> <p>Der Endpunkt Gesamtüberleben war definiert als die Zeit zwischen der ersten verabreichten Dosis der Studienmedikation und dem Tod jeglicher Ursache.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Long 2012
		<p>Die Ergebnisse wurden als Kaplan-Meier Schätzer mit einem zweiseitigen 95% Konfidenzintervall dargestellt. Für Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht verstorben waren, wurde der Endpunkt auf der letzten bekannten Studienvisite zensiert.</p> <p>Sekundärer Endpunkt: Tumoransprechen – Gesamtansprechrates</p> <p>Die Gesamtansprechrates war definiert als der Prozentsatz Patienten mit einem vollständigen oder partiellen Ansprechen und berücksichtigte sowohl ein intrakranielles und extrakranielles Ansprechen. Die Ansprechrates wurde unabhängig voneinander vom Prüfarzt und einem unabhängigen Reviewer bestimmt und erfolgte unter Berücksichtigung von modifizierten RECIST v1.1 Kriterien. Patienten, deren Ansprechen nicht auswertbar waren oder bei fehlendem Ansprechen, wurden als Non-Responder eingestuft.</p> <p>Für beide Kohorten wurden die Gesamtansprechrates und ein 95% Konfidenzintervall bestimmt.</p> <p>Sekundäre Endpunkte: Tumoransprechen - Dauer des Gesamtansprechens und des intrakraniellen Ansprechens</p> <p>Die beiden Endpunkte waren definiert als der Zeitraum zwischen dem ersten dokumentierten Ansprechen und der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache. Die Ergebnisse wurden getrennt für beide Patientenkohorten bestimmt.</p> <p>Für beide Endpunkte wurde die Ergebnisse deskriptiv, mittels Kaplan-Meier Schätzer und einem zweiseitigen 95% Konfidenzintervall berichtet. In der Analyse wurden nur Patienten mit teilweisem oder partiellem Ansprechen berücksichtigt. Die Zensierung erfolgte entsprechend den Regeln für den Endpunkt PFS.</p> <p>Protokolländerungen</p> <p>Gemäß dem Studienprotokoll war der Einschluss von 120 Patienten (60 in jeder Kohorte) mit BRAF-V600E Mutation positivem Melanom vorgesehen. Eingeschlossen wurden jedoch 139 Patienten.</p> <p>Der ursprüngliche Studienplan erforderte 11 intrakranielle Antworten um die Null-Hypothese abzulehnen, dass die intrakranielle Ansprechrates 10% nicht übersteigt, bei einem einseitigen Typ I Fehler von 0,025 und einer statistischen Power von 98,2%.</p> <p>Nach Adaptation der Testkriterien auf die größere Anzahl rekrutierter Patienten ergab sich die Notwendigkeit von 13 (Kohorte A) und 12 (Kohorte B) intrakraniellen Antworten bei einem unveränderten Typ I Fehler und einer statistischen Power von 99,3% bzw. 98,7%.</p> <p>Verschiedene Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Long 2012
		wurden deskriptiv analysiert und dargestellt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen <ul style="list-style-type: none"> - Subgruppenanalysen für die Wirksamkeits-, Sicherheit- und Verträglichkeitsendpunkte wurden für die präspezifizierten Patientenkohorten A und B durchgeführt. - Zusätzlich wurde für die Gesamtheit der Patienten eine Analyse der Sicherheit und Verträglichkeit von Dabrafenib unter Berücksichtigung der folgenden Stratifizierungen vorgenommen: <ul style="list-style-type: none"> o Geschlecht (männlich, weiblich) o Alter (<65 Jahre, ≥65 Jahre) o Schweregrad (alle AEs, Grade 3, Grade 4)
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die <ul style="list-style-type: none"> a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden 	Dabrafenib Patientenkohorte A (ohne lokale Vortherapie zur Behandlung von Hirnmetastasen) <ul style="list-style-type: none"> a) n=89 n=74 (Population primärer Endpunkt) b) n=89 c) n=74 (Population primärer Endpunkt) Dabrafenib Patientenkohorte B (mit lokaler Vortherapie zur Behandlung von Hirnmetastasen) <ul style="list-style-type: none"> a) n=83 n=65 (Population primärer Endpunkt) b) n=83 c) n=65 (Population primärer Endpunkt) Der primäre Endpunkt war definiert als Gesamt-intrakranielle Ansprechrate bei Patienten mit BRAF-V600E Mutation positivem Melanom. Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten hatten mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Patientendisposition zum Zeitpunkt des klinischen Cut-offs. Patientenkohorte A (n=89): Anzahl Patienten, die zum Zeitpunkt des klinischen data Cut-offs weiterhin Studienmedikation erhielten: 26. Zu diesem Studienzeitpunkt hatten insgesamt 63 Patienten aus den nachfolgend genannten Gründen die Einnahme der Studienmedikation beendet: Unerwünschte Ereignisse: n=0

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Long 2012
		Protokollabweichung: n=0 Studie beendet: n=0 Lost to follow-up: n=0 Prüfarztentscheidung: n=1 Entscheidung des Patienten: n=1 Krankheitsprogression: n=61 Patientenkohorte B (n=83): Anzahl Patienten, die zum Zeitpunkt des klinischen Data Cut-offs weiterhin Studienmedikation erhielten: 27. Zu diesem Studienzeitpunkt hatten insgesamt 56 Patienten aus den nachfolgend genannten Gründen die Einnahme der Studienmedikation beendet: Unerwünschte Ereignisse: n=4 Protokollabweichung: n=0 Studie beendet: n=0 Lost to follow-up: n=0 Prüfarztentscheidung: n=3 Entscheidung des Patienten: n=3 Krankheitsprogression: n=46
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studiendauer: Initiierung der Studie: 01. Februar 2011. Datum des klinischen Data Cut-off's für die Analyse des primären Endpunkts: 28. November 2011.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig zu Ende geführt.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

Flow chart: Long 2012 (BREAK-MB)

Quelle: Long 2012

Publikation: Chapman PB, Hauschild A, Robert C et al. Improved survival with Vemurafenib in melanoma with BRAF V600E Mutation. N Engl J Med 2011; 364, 2507 – 2516.

Sonstige Quellen: Nutzenbewertung nach §35a SGB V für Vemurafenib (Zelboraf®); Modul 4A vom 17. Februar 2012.

Tabelle 4-153 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Chapman 2011 (BRIM-3)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Chapman 2011
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäre Fragestellung</p> <p>Untersuchung der Fragestellung, ob eine Behandlung mit Vemurafenib zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überleben im Vergleich mit Dacarbazin führt, bei Patienten mit BRAF-V600E Mutation positivem metastasiertem Melanom.</p> <p>Weitere Fragestellungen</p> <p>Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung mit Vemurafenib versus Dacarbazin bei Patienten mit BRAF-V600E Mutation positivem metastasiertem Melanom.</p>
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, offene, multizentrische, prospektive, aktiv-kontrollierte Phase III Studie (BRIM-3) um die Aktivität von Vemurafenib versus Dacarbazin bei Patienten mit BRAF-V600E Mutation positivem metastasiertem Melanom zu untersuchen.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Im Verlauf der Studie kamen verschiedene Amendments zur Anwendung
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nicht resezierbares, unbehandeltes Stadium IIIc oder Stadium IV BRAF-V600E Mutation positives metastasiertes Melanom. - ≥18 Jahre - Lebenserwartung ≥3 Monate - Performance Status 0 – 1 der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) - Adäquate hämatologische, hepatische und renale Organfunktion <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Frühere Krebserkrankungen in den letzten 5 Jahre mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Chapman 2011
		<p>Ausnahme von Basalzell- und Plattenepithelkarzinomen der Haut oder der Zervix.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hirnmetastasen, außer die Metastasen wurden definitiv mehr als 3 Monate zuvor behandelt, ohne dass eine erneute Progression auftrat und ohne Notwendigkeit einer kontinuierlichen Glukokortikoid-Behandlung. - Alle Begleitmedikation mit Ausnahme von anderen Krebstherapien.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	104 Studienzentren in 12 Ländern weltweit.
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Die Patienten wurden zufällig im Verhältnis 1:1 in eine der beiden Behandlungsgruppen randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vemurafenib (960 mg BID, oral) versus - Dacarbazin (1.000 mg/m²; iv) <p>Dacarbazin wurde in Intervallen von 3 Wochen verabreicht.</p> <p>Präspezifiziert waren mögliche Dosisreduktionen für Vemurafenib und Dacarbazin bei Auftreten von nicht-tolerierbaren toxischen Effekten vom Grad 2 oder schwerer. Ein mögliches Auftreten von Plattenepithelkarzinomen erforderte keine Dosisanpassung.</p> <p>Im Fall von nicht-tolerierbaren toxischen Effekten wurde die Verabreichung von Vemurafenib unterbrochen, bis die toxischen Effekte sich auf Grad 1 oder geringer abgeschwächt hatten. Anschließend wurde die Verabreichung von Vemurafenib mit einer Dosierung von 720 mg BID (480 mg BID für Grad-4 Effekte) fortgesetzt. Falls der Schweregrad der toxischen Effekte sich nicht auf einen Grad 1 abschwächte, wurde die Studienmedikation abgesetzt.</p> <p>Die Verabreichung von Dacarbazin wurde bei toxischen Effekten vom Grad 3 und 4 unterbrochen. Sie konnte innerhalb einer Woche bei voller Dosierung (Abschwächung der toxischen Effekte auf Grad 1 oder weniger) oder 75% der Dosierung bei Abschwächung der toxischen Effekte auf Grad 2, einer fiebrigen Neutropenie oder Neutropenie vom Grad 4, fortgesetzt werden.</p> <p>Die Studienmedikation wurde im Fall einer Krankheitsprogression abgesetzt, außer eine fortgesetzte Verabreichung war im besten Interesse des Patienten, nach Auffassung des Prüfarztes und des Sponsors der Studie.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität	<p>Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben</p> <p>Der primäre Endpunkt Gesamtüberleben war definiert als das Zeitintervall (in Monaten) zwischen der Randomisierung in die Studie und Tod durch jegliche Ursache. Die Analyse des</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Chapman 2011
	verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>primären Endpunkts erfolgte für die ITT-Population.</p> <p>Primärer Endpunkt: Progressionsfreies Überleben Der ko-primäre Endpunkt progressionsfreies Überleben war definiert als das Zeitintervall (in Monaten) zwischen der Randomisierung und dem Zeitpunkt einer Krankheitsprogression oder Tod durch jegliche Ursache, je nachdem welches Ereignis früher eintrat.</p> <p>Sekundärer Endpunkt: Tumoransprechen Der sekundäre Endpunkt Tumoransprechen war repräsentiert durch:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Gesamtansprechrage b) Ansprechdauer c) Zeit bis zum Ansprechen <p><u>Beste Ansprechrage</u> Definiert als vollständiges oder teilweises Tumoransprechen unter Berücksichtigung der RECIST v1.1 Kriterien. Das beste Gesamtansprechen wurde auf der Basis des bestätigten Tumoransprechens bei der letzten Tumorbeurteilung festgelegt. Auswertbare Patienten, die diesen Kriterien nicht entsprachen wurden als Responder gewertet. Dies schließt Patienten ein, die nie die Studienmedikation Vemurafenib erhielten sowie behandelte Patienten, bei denen nach Behandlungsbeginn keine Tumorbeurteilung erfolgte.</p> <p><u>Ansprechdauer</u> Definiert als das Zeitintervall (in Monaten) zwischen dem frühesten qualifizierten Ansprechen und dem Auftreten einer Krankheitsprogression oder Tod, unabhängig von der Todesursache. Patienten die nach dem Ansprechen auf die Therapie am Leben oder ohne Krankheitsprogression waren, wurden auf den Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung nach dem Datenschnitt der Studie zensiert.</p> <p><u>Zeit bis zum Ansprechen</u> Die Zeit bis zum Ansprechen wurde bei den Patienten ausgewertet, die die Kriterien für beste Gesamtansprechrage erfüllten. Die Zeit bis zum Ansprechen war definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum frühesten qualifizierten Ansprechen</p> <p>Sekundärer Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse Sekundärer Endpunkt, repräsentiert durch :</p> <ul style="list-style-type: none"> a) unerwünschte Ereignisse b) schwerwiegende unerwünschte Ereignisse c) Therapieabbruch durch unerwünschte Ereignisse d) sonstige, weitere spezifizierte unerwünschte Ereignisse. <p>Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß dem Medical</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Chapman 2011
		<p>Dictionary für Regulatory Activities (MedDRA Version 13.1 (41)) kodiert. Die Daten zu den unerwünschten Ereignissen wurden nach Häufigkeit und nach NCI-CTCAE Grad, Version 4.0 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 Auswertung des Endpunktes erfolgte unter Berücksichtigung der Studienmedikation, die die Patienten tatsächlich erhalten hatten (as treated). Das Monitoring wurde bis zu 28 Tage nach Verabreichung der letzten Dosis Studienmedikation fortgesetzt. In der Analyse berücksichtigt wurden 336 Patienten im Vemurafenib-Behandlungsarm und 282 Patienten im Dacarbazin-Behandlungsarm</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Der statistische Analyseplan wurde auf der Basis von Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten aus Phase I und Phase II Studien und nach Konsultation mit den regulatorischen Behörden abgeändert. Der revidierte statistische Analyseplan berücksichtigte das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben als gemeinsame (co-primary) primäre Endpunkte.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Studie sah die Randomisierung von insgesamt 680 Patienten vor. Bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,045 und einer statistischen Power von 80% ermöglichte die Fallzahl einen Hazard Ratio von 0,65 für den primären Endpunkt Gesamtüberleben. Diese Kalkulation berücksichtigte die Annahme eines Median für das Gesamtüberleben von 8 Monaten für Dacarbazin und 12,3 Monaten für Vemurafenib.</p> <p>Für den ko-primären Endpunkt progressionsfreies Überleben resultierte aus einem zweiseitigen Signifikanzlevel von 0,05 und einer statischen Power von 90% ein Hazard Ratio von 0,55. Diese Kalkulation berücksichtigte die Annahme eines Median für das progressionsfreie Überleben von 2,5 Monaten für Dacarbazin und 4,5 Monaten für Vemurafenib.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Interimanalyse war geplant nach ca. 50% der im Verlauf der Studie erwarteten Todesfälle. Die finale Analyse war geplant nach 196 Todesfällen. Zum Zeitpunkt der Interimanalyse waren 118 Patienten gestorben.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden zufällig im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert. Weitere Angaben zur Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung sind in der Publikation nicht verfügbar.

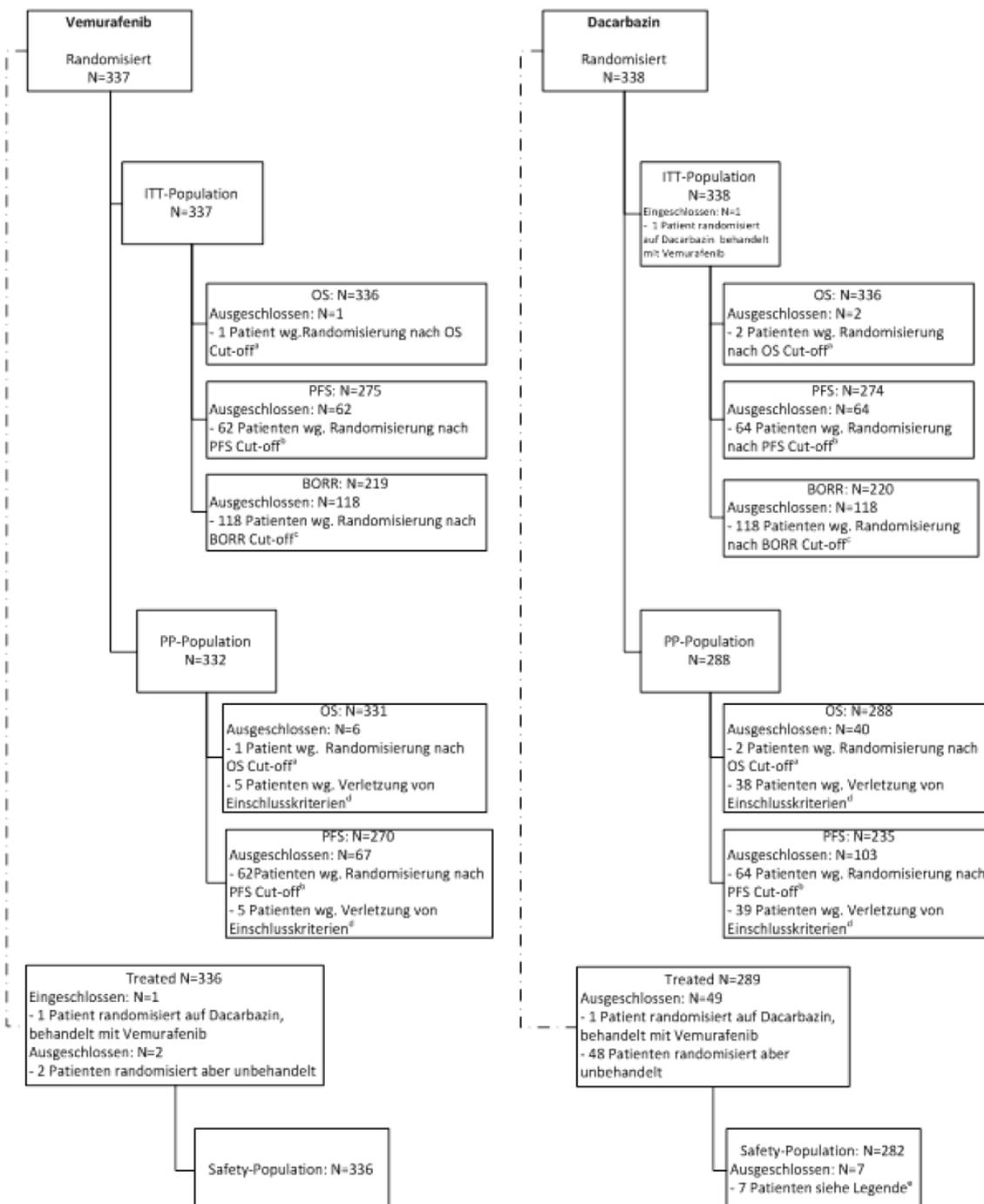
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Chapman 2011
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert. Es wurden vier Stratifizierungsvariablen berücksichtigt, um ein Ungleichgewicht zwischen den Behandlungsgruppen bei Randomisierung zu vermeiden: <ul style="list-style-type: none"> - Region (Nord-Amerika, West-Europa, Australien/Neuseeland, andere) - ECOG Performance Status bei Randomisierung (0,1) - Klassifikation von Lymphknotenbefall und Metastasierung bei Randomisierung (nicht resezierbares Stadium IIIC, M1b und M1c) - Serum LDH bei Randomisierung (normal, erhöht)
9	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	Die Randomisierung wurde von Almac Clinical Technologies, Yardley, PA mittels eines interaktiven Spracherkennungssystem (interactive voice recognition system (IVRS) durchgeführt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung wurde von Almac Clinical Technologies, Yardley, PA mittels eines interaktiven Spracherkennungssystem (interactive voice recognition system (IVRS) durchgeführt.
11	Verblindung	
11a	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?	Die Studie war eine offene, multizentrische, prospektive, aktiv-kontrollierte, Phase III Studie (BRIM-3). Die Patienten, Prüfarzte und Studienpersonal waren nicht verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Angaben verfügbar
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die finale Analyse war geplant nach 196 Todesfällen im Verlauf der Studie. Ein Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen den beiden Behandlungsarmen wurde mit einem unstratifizierten, zweiseitigen Log-Rank Test durchgeführt. Die Hazard Ratios und das entsprechende 95% Konfidenzintervall wurden über ein Cox-Regressionsmodell berechnet. Das mediane Gesamtüberleben wurde mit der Kaplan-Meier Methode geschätzt. Alle berichteten p-Werte waren zweiseitig mit einem 95% Konfidenzintervall.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Chapman 2011																																
		Unerwünschte Ereignisse wurden mittels deskriptiver Statistik dargestellt.																																
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für die ko-primären Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben wurden folgende Subgruppen analysiert: <ul style="list-style-type: none"> - Alter (<65; ≥65 Jahre) - Altersgruppen (≤40; 41-54; 55-64; 65-74; ≥75 Jahre) - Geschlecht (männlich; weiblich) - Region (Nordamerika; Westeuropa; Australien oder Neuseeland; sonstige) - ECOG Status (0; 1) - Erkrankungsstadium (IIIc; M1a; M1b; M1c; IIIc, M1a oder M1b) - LDH Level (normal; erhöht) 																																
-	Resultate																																	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten																																
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die <ul style="list-style-type: none"> a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden 	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;"></th> <th style="text-align: center;">Vemurafenib</th> <th style="text-align: center;">OS</th> <th style="text-align: center;">PFS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>a) n =</td> <td></td> <td style="text-align: center;">337</td> <td style="text-align: center;">337</td> </tr> <tr> <td>b) n =</td> <td></td> <td style="text-align: center;">335</td> <td style="text-align: center;">335</td> </tr> <tr> <td>c) n =</td> <td></td> <td style="text-align: center;">336</td> <td style="text-align: center;">275</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Dacarbazin</td> </tr> <tr> <td>a) n =</td> <td></td> <td style="text-align: center;">338</td> <td style="text-align: center;">338</td> </tr> <tr> <td>b) n =</td> <td></td> <td style="text-align: center;">290</td> <td style="text-align: center;">290</td> </tr> <tr> <td>c) n =</td> <td></td> <td style="text-align: center;">336</td> <td style="text-align: center;">274</td> </tr> </tbody> </table> <p>In der Tabelle ist ein Patient, der in den Dacarbazin randomisiert wurde, aber Vemurafenib erhielt, weiterhin als Dacarbazin Patient berücksichtigt.</p>		Vemurafenib	OS	PFS	a) n =		337	337	b) n =		335	335	c) n =		336	275	Dacarbazin				a) n =		338	338	b) n =		290	290	c) n =		336	274
	Vemurafenib	OS	PFS																															
a) n =		337	337																															
b) n =		335	335																															
c) n =		336	275																															
Dacarbazin																																		
a) n =		338	338																															
b) n =		290	290																															
c) n =		336	274																															
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Vemurafenib</p> <p>-2 Patienten:</p> <p>1 Patient begann die Behandlung nicht, da der Hämoglobinwert bei Studienbeginn zu niedrig war</p> <p>1 Patient wurde fälschlicherweise randomisiert (BRAF-V600 Mutation negativ)</p> <p>+1 Patient:</p> <p>Ein Patient der in den Dacarbazinarm randomisiert wurde, erhielt fälschlicherweise Vemurafenib aufgrund eines Fehlers mit der Kommunikation zwischen dem IVRS Service Provider und dem Prüfzentrum. Dieser Patient wurde für die Wirksamkeitsanalyse in den Dacarbazinarm eingeschlossen, für die Analysen zu Exposition und Sicherheit aber dem Vemurafenibarm zugerechnet.</p>																																

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Chapman 2011
		<p>Dacarbazin:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 48 Patienten - 20 Patienten: Einverständnis zurückgezogen - 17 Patienten: Verweigerung der Behandlung - 3 Patienten: Krankheitsprogression - 1 Patient: Protokollverletzung - 7 Patienten andere Gründe <ul style="list-style-type: none"> o 1 Patient pulmonale Embolie o 1 Patient nicht geeignet aufgrund der Ausschlusskriterien o 1 Patient klinische Verschlechterung des Zustandes o 2 Patienten: Hirnmetastasen o 2 Patienten: nicht geklärt Behandlungsstatus
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Randomisierung von Januar 2010 bis Dezember 2010 Datenerhebung: Dezember 30 2010
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde vorzeitig beendet und publiziert Das Protokoll (Amendment C) und der statistische Analyseplan wurden im November 2010 geändert. Die geplante Interim-Analyse des Gesamtüberlebens sowie die finale Analyse des progressionsfreien Überlebens fanden am 14. Januar statt. Datum für den Cut-off war 30. Dezember 2010. Aufgrund der überzeugenden Ergebnisse der Interim-Analyse (ca. 63% Reduktion des Todes-Hazards bei Vemurafenib gegenüber Dacarbazin) empfahl das DSMB die vorzeitige Beendigung (early termination due to compelling efficacy) der Studie wegen außerordentlicher Wirksamkeit
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

Flow chart: Chapman 2011



a: mindestens 15 Tage vor der Interimanalyse randomisiert (klinischer Cut-off 30. Dezember 2010)

b: mindestens 9 Wochen vor der Interimanalyse randomisiert (klinischer Cut-off 30. Dezember 2010)

c: mindestens 14 Wochen vor der Interimanalyse randomisiert (klinischer Cut-off 30. Dezember 2010)

Quelle: Nutzenbewertung nach §35a SGB V für Vemurafenib (Zelboraf[®]); Modul 4A vom 17. Februar 2012

Publikation: O'Day S, Pavlick A, Loquai C et al. A randomized, phase II study of intetumumab, an anti- α -v-integrin mAb, alone and with dacarbazine in stage IV melanoma. British Journal of Cancer 2011; 105, 346-352.

Tabelle 4-154 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie O'Day 2011

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu O'Day 2011
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Intetumumab als Einzelsubstanz und in Kombination mit Dacarbazin versus einer Monotherapie mit Dacarbazin bei Patienten mit Stage IV Melanom.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte Phase II Studie Die Studienmedikationen Dacarbazin + Placebo und Dacarbazin + Intetumumab wurden verblindet verabreicht. Die Behandlungsarme mit Intetumumab Monotherapie waren offen.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben verfügbar.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erwachsene Patienten ≥ 18 Jahre - Histologisch bestätigtes Stadium IV Melanom - Radiologisch nachweisbare Erkrankung (RECIST v1.1 Kriterien) oder messbare Hautläsionen - Keine klinisch oder radiologisch nachweisbaren Hirnmetastasen - Performance Status ≤ 2 (ECOG Kriterien) - Lebenserwartung ≥ 3 Monate <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Frühere Chemotherapie zur Behandlung eines Melanoms - Frühere Strahlentherapie zur Behandlung von Läsionen - Verabreichung experimenteller Medikamente, systemischer Krebstherapie oder Strahlentherapie innerhalb einem Monat vor Verabreichung der Studienmedikation - Begleittherapien mit Immuntherapie, biologische Therapien, Strahlentherapie, Chemotherapie oder sonstige experimentelle Therapien
4b	Studienorganisation und Ort der	30 Studienzentren in Deutschland, Großbritannien und den

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu O'Day 2011
	Studiendurchführung	USA.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die Patienten wurden zufällig im Verhältnis 1:1:1:1 in eine der vier Behandlungsgruppen zugeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dacarbazin (1.000 mg/m²; iv) + Placebo - Dacarbazin (1.000 mg/m²) + Intetumumab (10 mg/kg) - Intetumumab (10 mg/kg) - Intetumumab (5 mg/kg) <p>Die Studienmedikation wurde in Intervallen von 3 Wochen und bis zu 8 Behandlungszyklen verabreicht. Bei Patienten die auf die Behandlung ansprachen oder stabil waren, konnten eine erweiterte Dosierung erhalten. Überlebensdaten wurden nach Beendigung der Studienphase über einen Zeitraum von bis zu 2 Jahren erhoben.</p> <p>Patienten in verblindeten Dacarbazin-Behandlungsarmen, die Dacarbazin nicht tolerieren konnten, konnten in einen offenen Behandlungsarm mit Intetumumab (10 mg/kg) wechseln. Für Patienten mit Krankheitsprogression unter Dacarbazin bestand die Möglichkeit eines Crossover zu einer offenen Behandlung mit Dacarbazin + Intetumumab (10 mg/kg). Intetumumab Monotherapie wurde offen verabreicht.</p> <p>Patienten in verblindeten Dacarbazin-Behandlungsarmen, die Dacarbazin nicht tolerieren konnten, konnten in einen offenen Behandlungsarm mit Intetumumab (10 mg/kg) wechseln. Für Patienten mit Krankheitsprogression unter Dacarbazin bestand die Möglichkeit eines Crossover zu einer offenen Behandlung mit Dacarbazin + Intetumumab (10 mg/kg).</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>Primärer Endpunkt: Progressionsfreies Überleben Der primäre Endpunkt progressionsfreies Überleben war definiert als das Zeitintervall zwischen der Randomisierung und dem frühesten Auftreten einer Krankheitsprogression, dokumentiert als symptomatische Verschlechterung oder Tod.</p> <p>Sekundärer Endpunkt: Gesamtüberleben Der sekundäre Endpunkt Gesamtüberleben war definiert als Zeitintervall (in Monaten) zwischen Randomisierung und Tod. Für Patienten die nicht im Verlauf der Studie verstarben, wurde der Endpunkt zum Datum der letzten Studienvsiste zensiert. Die Erhebung des Endpunktes berücksichtigte alle Todesfälle im Verlauf der Studie inklusive des Crossover Zeitraums.</p> <p>Die Patienten wurden in Abständen von 3 Monaten bis zum Tod kontaktiert, um weitere Daten zum Überleben zu erheben.</p> <p>Weitere sekundäre Endpunkte In der Studie wurden weitere Wirksamkeits- und</p>

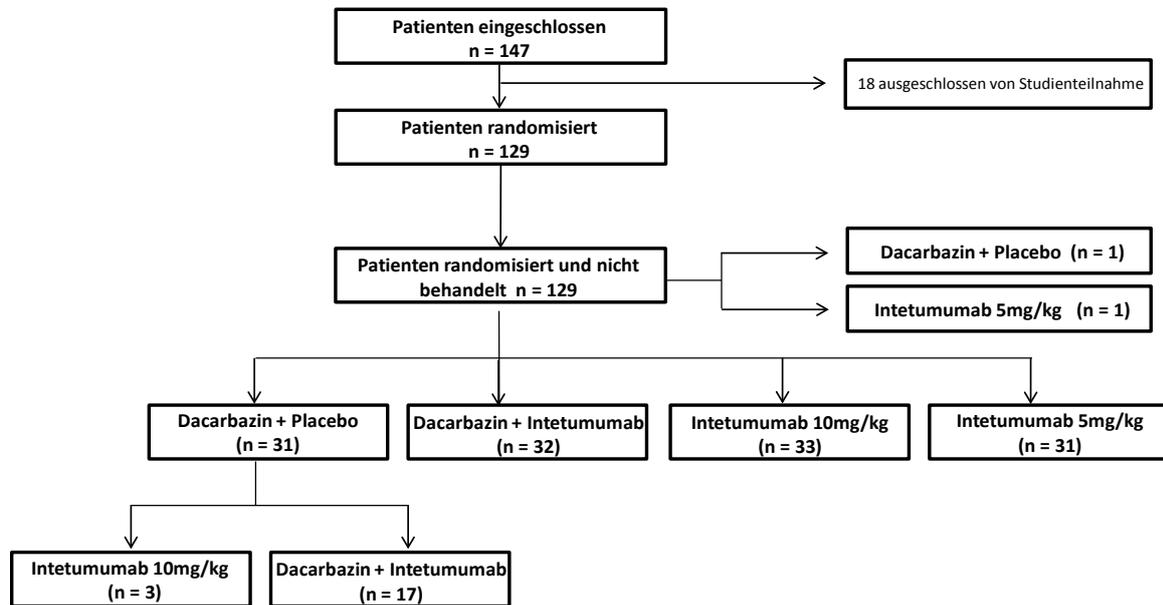
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu O'Day 2011
		Sicherheitsendpunkte untersucht, die jedoch im Rahmen der Nutzenbewertung für Dabrafenib ohne Bedeutung sind. Diese Endpunkte wurden daher in Anhang 4 F nicht weiter betrachtet.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben verfügbar.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Bestimmung der Fallzahl beruhte auf keiner statistischen Fallzahlplanung und Poweranalyse, sondern wurde festgesetzt, um vorläufige Daten für die Analyse der Sicherheit und Verträglichkeit zu gewinnen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben verfügbar.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben verfügbar.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Berücksichtigte Stratifizierungsvariablen bei Randomisierung: <ul style="list-style-type: none"> - Lokalisation der Metastasen - Performance Status der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)
9	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	Keine Angaben verfügbar.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Angaben verfügbar
11	Verblindung	
11a	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	Die Studie war eine multizentrische, randomisierte Phase II Studie zur Behandlung von Patienten mit Stage IV Melanom. Die Verblindung wurde bis zum Auftreten einer Symptomverschlimmerung oder schwerwiegenden, unerwarteten Ereignissen beibehalten, sowie einem Crossover Patienten in verblindeten Dacarbazin-Behandlungsarmen, die Dacarbazin nicht tolerierten, konnten in einen offenen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu O'Day 2011
	Verblindung vorgenommen?	<p>Behandlungsarm mit Intetumumab (10 mg/kg) wechseln. Für Patienten mit Krankheitsprogression unter Dacarbazin bestand die Möglichkeit eines Crossover zu einer offenen Behandlung mit Dacarbazin + Intetumumab (10 mg/kg). Intetumumab Monotherapie wurde offen verabreicht.</p> <p>Die Verblindung wurde bis zum Auftreten bzw. Verstärkung von Krankheitssymptomen, Crossover oder schwerwiegenden, unerwarteten unerwünschten Ereignissen aufrechterhalten.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Angaben verfügbar.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Der primäre Endpunkt progressionsfreies Überleben wurde für die ITT-Population analysiert. Der Endpunkt wurde zur letzten adäquaten Studienvisite zensiert. Die Überlebenswahrscheinlichkeit wurde mittels der Kaplan-Meier Methode für jeden Behandlungsarm geschätzt. Ein 95% Konfidenzintervall für die Kaplan-Meier Schätzung wurde mit Hilfe der Greenwood Formel (Collett 1994) bestimmt.</p> <p>Ein Vergleich mit Dacarbazin + Placebo erfolgte mittels einem stratifizierten Log-Rank Test und einer Cox-Regression (Cox 1972). Die Lokalisation der Metastasen (M1a/b versus M1c) und der ECOG Performance Status zur Baseline (0 und 1 versus 2) wurden als Stratifizierungsvariablen berücksichtigt.</p> <p>Obwohl kein Kriterium für eine Verbesserung des PFS präspezifiziert war und die Bestimmung von Behandlungsunterschieden auf wahrnehmbaren Trends beruhte, wurden P-Werte und Hazard Ratios mit einem 95% Konfidenzintervall auf der Grundlage einer Cox-Regression bestimmt. Die gleichen Stratifizierungsvariablen wie zuvor wurden berücksichtigt.</p> <p>Deskriptive Statistik wurde zur Darstellung der sekundären Endpunkte und der explorativen Analysen berücksichtigt. Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde zum Datum der letzten Studienvisite zensiert. Parameterschätzungen und 95% Konfidenzintervalle wurden bestimmt.</p> <p>Die Analyse der Sicherheit berücksichtigte die as treated Population.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen</p> <p>Folgende präspezifizierte Subgruppenanalysen wurden für die Endpunkte progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alter (< versus ≥65 Jahre) - Geschlecht (männlich versus weiblich) - LDH Level zur Baseline (>normal versus ≤normal) - Lokalisation der Metastasen (M1a/b versus M1c) - Geographische Regionen (Europa versus Nordamerika) - Uveitis/Iritis (ja versus nein)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu O'Day 2011
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
13a	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	<p>Dacarbazin (1.000 mg/m²; iv) + Placebo a) n=32 b) n=31 c) n=32</p> <p>Dacarbazin (1.000 mg/m²) + Intetumumab (10 mg/kg) a) n=32 b) n=32 c) n=32</p> <p>Intetumumab (10 mg/kg) a) n=33 b) n=33 c) n=33</p> <p>Intetumumab (5 mg/kg) a) n=32 b) n=31 c) n=32</p> <p>Von 31 Patienten, die in den Dacarbazin + Placebo Behandlungsarm randomisiert wurden, wechselten 20 Patienten (65%) in den Crossover Behandlungsarm. Diese verteilen sich zwischen einer offenen Behandlung mit Dacarbazin + Intetumumab (17) und einer offenen Behandlung mit Intetumumab Monotherapie (3).</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Von den 129 randomisierten Patienten erhielten 127 Patienten Studienmedikation. Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben erfolgte für die ITT-Population.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Keine Angaben verfügbar
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde regulär beendet und publiziert
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

Flow chart: O'Day et al 2011



Quelle: O'Day 2011

Publikation: Patel PM, Suci S, Mortier L et al. Extended schedule, escalated dose Temozolomid versus dacarbazine in stage IV melanoma: Final results of a randomized phase III study (EORTC 18032). European Journal of Cancer 2011; 47, 1476 – 1483.

Tabelle 4-155 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Patel 2011

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Patel 2011
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung ob ein intensiviertes Behandlungsregime mit Temozolomid eine höhere Wirksamkeit zeigt als Dacarbazin, bei Behandlung von Patienten mit einem Stage IV Melanom.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, offene, multizentrische, aktiv-kontrollierte, zwei-armige Phase III Studie.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben verfügbar.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nicht resezierbares, chirurgisch nicht behandelbares, histologisch bestätigtes Stage IV Melanom - ≥18 Jahre - Auswertbare Erkrankung - Adäquater Performance Status (ECOG 0-1) - Adäquate, hämatologische, renale und hepatische Organfunktion - Frühere adjuvante Zytokine oder Vakzine Therapie für resezierbare Stage I – III Erkrankungen, palliative Operation für entfernte Metastasen und frühere Vakzine Therapie (außer Zytokine) für Stage IV Erkrankungen und frühere Zytokine oder Chemotherapie für lokal-regionale Erkrankungen. - Erholung von großen Operationen oder früheren adjuvanten Therapien - Absetzen erlaubter Therapien mindestens vier Wochen vor Randomisierung. - Patienten mit Haut- und Mucosa-Melanom <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Frühere Chemotherapie und Zytokine Therapie zur Behandlung von Stage IV Erkrankungen - Schwangere und stillende Patientinnen - Patienten und Patientinnen mit früheren Krebserkrankungen in den letzten 5 Jahren vor

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Patel 2011
		Randomisierung
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	92 Studienzentren in 20 Ländern der Europäischen Union, Schweiz, USA, Südafrika und Lateinamerika.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die in der Studie eingesetzte Studienmedikation war:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Temozolomid (150 mg/m² QD; oral) - Dacarbazin (1.000 mg/m²; iv) <p>Temozolomid wurde an sieben aufeinanderfolgenden Tagen in Intervallen von zwei Wochen verabreicht. Temozolomid-Behandlungszyklen waren als sechswöchige Perioden definiert. Dacarbazin wurde am Tag eins alle drei Wochen verabreicht. Dacarbazin-Behandlungszyklen waren als dreiwöchige Perioden definiert.</p> <p>Die Behandlungszyklen wurden für beide Medikamente fortgesetzt bis zur Krankheitsprogression, Auftreten unakzeptabler Toxizität oder Entscheidung des Patienten bzw. des Prüfarztes die Behandlung nicht fortzusetzen.</p> <p>Kriterien für die Dosisreduktionen wegen hämatologischer oder nicht-hämatologischer Toxizität berücksichtigte die NCICTC Kriterien. Die Verabreichung sonstiger chemotherapeutischer Wirkstoffe, immunologische oder biologische Therapie oder Strahlentherapie, sowie die Verabreichung weiterer experimenteller Medikamente, war im Verlauf der Studie untersagt.</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>Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben</p> <p>Der primäre Endpunkt war definiert als das Zeitintervall (in Monaten) zwischen der Randomisierung in die Studie und Tod. Die Analyse des primären Endpunktes erfolgte für die ITT-Population.</p> <p>Sekundärer Endpunkt: Progressionsfreies Überleben</p> <p>Der sekundäre Endpunkt progressionsfreies Überleben war definiert als das Zeitintervall (in Monaten) zwischen Randomisierung und erster Krankheitsprogression oder Tod, je nachdem welches Ereignis früher eintrat. Die Analyse des sekundären Endpunktes erfolgte für die ITT-Population.</p> <p>Weitere sekundäre Endpunkte</p> <p>In der Studie wurden weitere Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte untersucht, die jedoch im Rahmen der Nutzenbewertung für Dabrafenib ohne Bedeutung sind. Diese Endpunkte wurden daher in Anhang 4 F nicht weiter betrachtet.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach	Keine Angaben verfügbar.

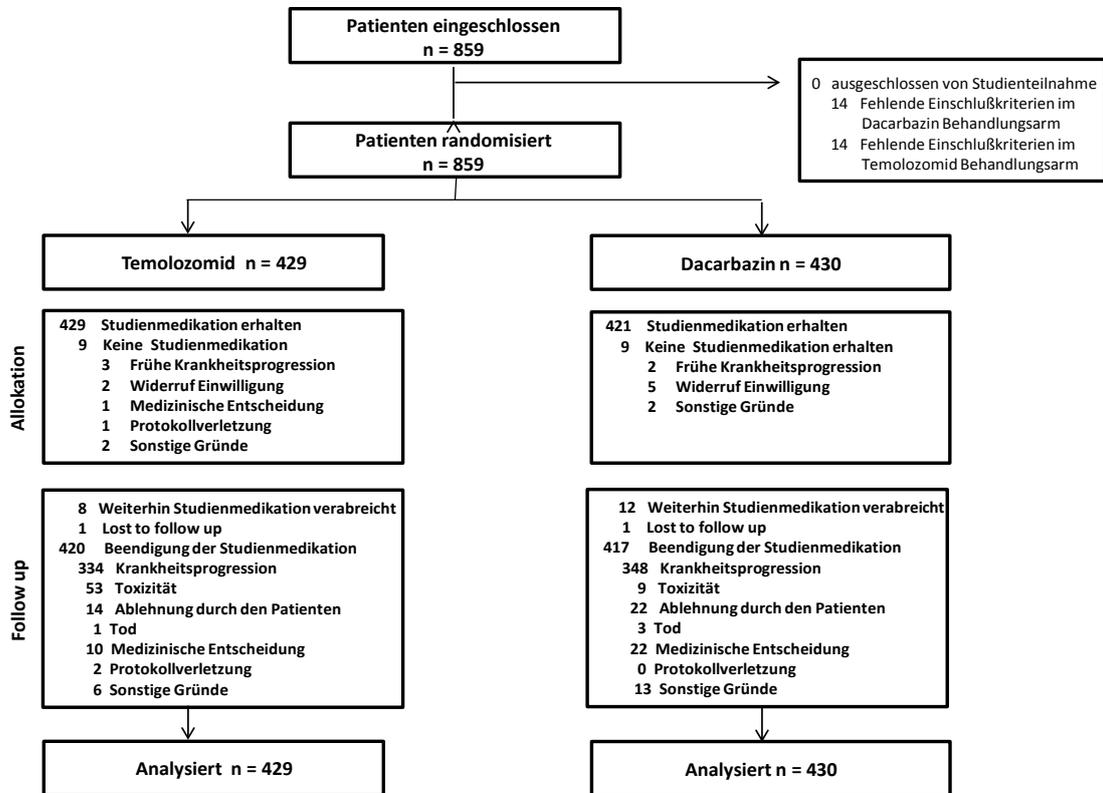
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Patel 2011
	Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Kalkulation der Fallzahl erfolgte für den primären Endpunkt Gesamtüberleben (ITT-Analyse). Das primäre Ziel der Studie war der Nachweis eines Hazard Ratios von 0,77 welches, unter der Annahme einer exponentiellen Verteilung für den Endpunkt mit einem Anstieg des medianen Gesamtüberlebens von 7,2 Monate auf 9,4 Monate und einem Anstieg des 2-Jahres-Überleben von 10% auf 17%, korrespondierte. Zum Nachweis einer solchen Differenz und bei Berücksichtigung eines zweiseitigen Log-Rank Test, einem alpha =0,05 und einem beta =0,10 folgt die Notwendigkeit, insgesamt 616 Patienten bis zum Todeszeitpunkt zu dokumentieren.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine geplante Interimanalyse nach 340 Todesfällen wurde nicht durchgeführt, da zu diesem Zeitpunkt bereits alle vorgesehen Patienten in die Studie eingeschlossen waren.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben verfügbar.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte zentral im EORTC Headquarter. Berücksichtigte Stratifizierungsvariablen waren: - Performance Status (0 versus 1) zur Baseline
9	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	Keine Angaben verfügbar.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Angaben verfügbar.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen	Randomisierte, offene, multizentrische, aktiv-kontrollierte, zwei-armige Phase III Studie Die Studie war nicht verblindet

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Patel 2011
	beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Angaben verfügbar
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben</p> <p>Für den primären Endpunkt wurde angenommen, dass das mediane Gesamtüberleben 6-9 Monate ist und dass die 2-Jahres-Überlebensrate 10% ist. Ziel der Studie war der Nachweis eines Hazard Ratios von 0,77, was mit einem Anstieg des medianen Überlebens von 7,2 Monaten auf 9,4 Monaten und einem Anstieg der Überlebensrate von 10% auf 17% korrespondiert. Für die Analyse des Gesamtüberlebens wurde die ITT-Population berücksichtigt.</p> <p>Die Überlebensrate mit Standard Error (SE) wurde mit der Kaplan-Meier Methode dargestellt, unter Berücksichtigung der Greenwood Formel. Die Berechnung des Hazard Ratios und 95% Konfidenzintervalls erfolgte mit einem zweiseitigen Log-Rank Test und einem Cox-Proportional Hazard Modell unter Berücksichtigung des ECOG Performance Status zur Baseline als Stratifizierungsvariable. Zum Zweck der Bestätigung und Bewertung zusätzlicher prognostischer Faktoren zur Baseline wurde eine zusätzliche multivariate Analyse mit einem Cox-Proportional Hazard Modell durchgeführt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Explorative Subgruppenanalysen wurden durchgeführt zur Untersuchung des Effektes von prognostischen Faktoren zur Baseline auf den primären Endpunkt. Es wurde jeweils das Hazard Ratio und ein 99% Konfidenzintervall bestimmt.
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
13a	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	<p>Temozolomid</p> <p>a) n=429 b) n=420 c) n=429</p> <p>Dacarbazin</p> <p>a) n=430 b) n=421 c) n=430</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit	<p>Temozolomid</p> <p>Von den 429 randomisierten Patienten erhielten 9 Patienten keine Studienmedikation verabreicht.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Patel 2011
	Angabe von Gründen	<ul style="list-style-type: none"> - Frühe Krankheitsprogression n=3 - Ablehnung Studienmedikation n=2 - Entscheidung Prüfarzt n=1 - Protokollfehler n=1 - Sonstige Gründe n=2 <p>Für den Follow-Up Zeitraum waren von den 429 randomisierten Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lost to follow-up n=1 - Aktive Studienmedikation n=8 - Verabreichung Studienmedikation beendet n=420 <p>Dacarbazin</p> <p>Von den 430 randomisierten Patienten erhielten 9 Patienten keine Studienmedikation verabreicht.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Frühe Krankheitsprogression n=3 - Ablehnung Studienmedikation n=5 - Sonstige Gründe n=1 <p>Für den Follow-Up Zeitraum waren von den 430 randomisierten Patienten :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lost to follow-up n=1 - Aktive Studienmedikation n=12 - Verabreichung Studienmedikation beendet n=417
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studieneinschluss von 859 Patienten erfolgte zwischen Oktober 2004 und May 2007.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde regulär beendet und publiziert.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

Flow chart: Patel et al 2011



Quelle: Patel 2011

Publikation: Robert C, Thomas L, Bondarenko I et al. Ipilimumab plus Dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med 2011; 364, 2517-2526.

Tabelle 4-156 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Robert 2011

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Robert 2011
-	Studienziel	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Fragestellung, ob eine Behandlung mit Ipilimumab + Dacarbazin im Vergleich zu Dacarbazin + Placebo zu einer Verbesserung des Überlebens führt bei Patienten mit unbehandeltem metastasiertem Melanom.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppel-blinde, multizentrische, zwei-armige, Placebo kontrollierte Phase III Studie.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Berücksichtigung des Gesamtüberlebens anstelle von progressionfreiem Überleben als primären Endpunkt (Amendment 9. Okt. 2008). Berücksichtigung einer post-hoc Analyse von 3-Jahres Überlebensdaten
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unbehandeltes Stage III (nicht-resezierbares) oder Stage IV Melanom mit messbaren Läsionen - ≥18 Jahre - Performance Status 0-1 der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) - Lebenserwartung ≥16 Wochen <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Frühere Behandlungen wegen metastasierten Erkrankungen - Patienten mit früheren adjuvanten Therapien wurden von der Studienteilnahme nicht ausgeschlossen - Begleitmedikation mit immunsuppressiven Medikamenten oder chronische Verabreichung von systemischen Glukokortikoiden (mit Ausnahme zur Behandlung von unerwünschten Ereignissen) war nicht erlaubt. - Hirnmetastasen (Bestätigung mit bildgebenden Verfahren). - Frühere primäre okuläre Melanome oder Melanome der Schleimhaut. - Frühere Autoimmunerkrankungen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Robert 2011
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienzentren in Frankreich, Ukraine, USA, Deutschland, Belgien, Italien, Großbritannien, Kanada, Israel, Österreich,
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die Patienten wurden zufällig im Verhältnis 1:1 auf eine der beiden Behandlungsgruppen verteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ipilimumab (10 mg/kg; iv) plus Dacarbazin (850 mg/m²; iv) - Dacarbazin (850 mg/m²; iv) plus Placebo <p>Die Studienmedikation wurde jeweils in Woche 1, 4, 7 und 10 verabreicht. Anschließend erhielten die Patienten jede dritte Woche eine Dacarbazin Monotherapie bis zur Woche 22.</p> <p>Die Studienmedikation wurde abgesetzt bei Krankheitsprogression während den Studienwochen 12-24 oder toxischen Effekten, die mit der Studienmedikation assoziiert waren.</p> <p>Ab Woche 24 bestand für Patienten mit einer stabilen Erkrankung oder einem objektiven Ansprechen auf die Medikation ohne Dosisanpassung, die Möglichkeit der Therapiefortsetzung in einer Erhaltungsphase und Behandlung mit Ipilimumab oder Placebo bis zur Krankheitsprogression oder Auftreten von toxischen Effekten.</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>Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben</p> <p>Die Analyse des primären Endpunktes erfolgte für die ITT-Population. Die Analyse erfolgte nach Auftreten von 416 Ereignissen. Der Endpunkt ist nicht eindeutig definiert.</p> <p>Sekundärer Endpunkt: Progressionsfreies Überleben</p> <p>Der sekundäre Endpunkt progressionsfreies Überleben war nicht eindeutig definiert. Der Endpunkt wurde definiert nach Auftreten von 416 Ereignissen im Verlauf der Studie. Die Auswertung des Endpunktes erfolgte durch ein unabhängiges Assessment-Board, dem die Zuordnung der Studienmedikation unbekannt war. Für die Analyse wurde die ITT-Population berücksichtigt. Die Analyse des Endpunktes erfolgte durch ein unabhängiges Review Committee, das verblindet war.</p> <p>Weitere sekundäre Endpunkte</p> <p>In der Studie wurden weitere Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte untersucht, die jedoch im Rahmen der Nutzenbewertung für Dabrafenib ohne Bedeutung sind. Diese Endpunkte wurden daher in Anhang 4 F nicht weiter betrachtet.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Ein erstes Studienprotokoll definierte progressionsfreies Überleben als primären Endpunkt mit 500 randomisierten

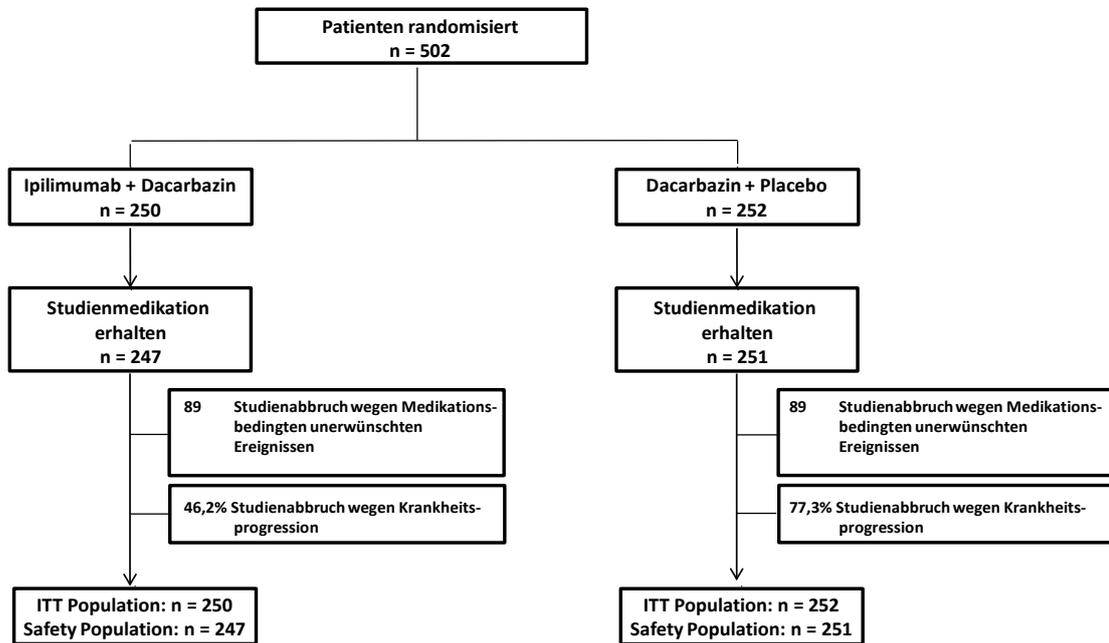
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Robert 2011
		Patienten. Die Auswertung von Daten aus anderen Studien ergab, dass die konventionelle Definition von Tumoransprechen und progressionsfreiem Überleben nur unzureichend das Gesamtüberleben abbildet. In einem Amendment vom 9. Okt. 2008 wurde daher der primäre Endpunkt von progressionsfreiem Überleben auf Gesamtüberleben geändert. Die Änderung erfolgte vor Entblindung der Studie. Aus der Anpassung folgte keine Änderung der Anzahl zu randomisierenden Patienten, da die Studie auch für den Endpunkt Gesamtüberleben ausreichend gepowert war.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Kalkulation der Fallzahl erfolgte für den primären Endpunkt Gesamtüberleben (ITT-Analyse). Die Fallzahlplanung sah die Randomisierung von 500 Patienten (250 Patienten je Behandlungsarm) vor, um die erforderliche Anzahl von 416 Todesfällen im Verlauf der Studie zu erreichen. Diese Kalkulation berücksichtigte eine statistische Power von 90% um einen 37% Anstieg des medianen Überlebens auf 11 Monate mit einem korrespondierenden Hazard Ratio von 0,727 unter Behandlung mit Ipilimumab zu detektieren. Die Kalkulation berücksichtigte ein medianes Überleben unter Behandlung mit Dacarbazin von 8 Monaten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde keine Interim Analyse durchgeführt. Die Studie wurde nicht vorzeitig abgebrochen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben verfügbar.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angaben verfügbar.
9	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	Keine Angaben verfügbar.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Angaben verfügbar.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Robert 2011
11	Verblindung	
11a	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?	Randomisierte, doppel-blinde, multizentrische, zwei-armige, Placebo kontrollierte Phase III Studie.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Angaben verfügbar
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben</p> <p>Für den primären Endpunkt wurde angenommen, dass das mediane Gesamtüberleben unter Behandlung mit Dacarbazin 8 Monate beträgt.</p> <p>Für die Analyse des primären Endpunktes Gesamtüberleben wurde ein stratifizierter Log-Rank Test angewandt, mit einem zweiseitigen Alpha-Level von 0,05 und Berücksichtigung des Metastasenstadiums (M0, M1a, M1b oder M1c) und der EOC Performance zur Baseline (0 oder 1) als Stratifizierungsvariablen.</p> <p>Sekundärer Endpunkt: Progressionsfreies Überleben</p> <p>Die finale Analyse des Endpunktes wurde durchgeführt nach Dokumentation von 416 Todesfällen im Verlauf der Studie, wie im Studienprotokoll präspezifiziert.</p> <p>Das Hazard Ratio für beide Endpunkte und der zugehörige zweiseitige 95% Konfidenzintervall wurden geschätzt unter Berücksichtigung eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard Modells. Die Überlebensfunktion wurde mittels der Kaplan-Meier Methode geschätzt.</p> <p>Für die Analyse der Ergebnisse zwischen beiden Behandlungsarmen wurde eine hierarchische Sequenz bestimmt, beginnend mit der Analyse des Gesamtüberlebens, progressionsfreien Überleben, Rate Krankheitskontrolle und Gesamtansprechrates.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen</p> <p>Für den primären Endpunkte wurden folgende Subgruppenanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alter (<65; ≥65 Jahre) - Alter weibliche Patientinnen (<50; ≥50 Jahre) - Geschlecht (männlich, weiblich) - Stadium Metastasen (M0; M1a; M1b; M1c) - ECOG Performance (0; 1) - Frühere adjuvante Therapien (keine, Interferon, andere) - LDH > oberer Grenzwert des Normbereichs (ja, nein) - LDH >2 x oberer Grenzwert des Normbereichs (ja, nein)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Robert 2011
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
13a	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	<p>Ipilimumab + Dacarbazin a) n=250 b) n=247 c) n=250</p> <p>Dacarbazin + Placebo a) n=252 b) n=251 c) n=252</p> <p>Insgesamt erhielten 92 Patienten im Ipilimumab + Dacarbazin Behandlungsarm und 165 Patienten im Dacarbazin + Placebo Behandlungsarm alle vier vorgesehenen Verabreichungen der Studienmedikation.</p> <p>89 von 247 Patienten die Studienmedikation erhielten im Ipilimumab + Dacarbazin Behandlungsarm beendeten die Studienmedikation wegen unerwünschten Ereignissen. Im anderen Behandlungsarm waren dies 10 von 251 Patienten.</p> <p>46,2% im Ipilimumab + Dacarbazin und 77,3% im Dacarbazin + Placebo Behandlungsarm beendeten die Studienmedikation wegen Krankheitsprogression.</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Es sind keine weiteren Angaben zu verlorenen oder ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung verfügbar.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Randomisierung in die Studie erfolgte zwischen dem 8. August 2006 und dem 22. Januar 2008.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde nicht vorzeitig abgebrochen und publiziert.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

Flow chart: Robert et al 2011



Quelle: Robert 2012

Publikation: Kefford RF, Clingan PR, Brady B et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of high-dose bosentan in patients with stage IV metastatic melanoma receiving first line dacarbazine chemotherapy. Molecular Cancer 2010; 9, 69-77.

Tabelle 4-157 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Kefford 2010

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Kefford 2010
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäre Fragestellung Untersuchung des Effektes von Bosentan und Placebo auf den Zeitpunkt der Krankheitsprogression bei Patienten mit Stage IV metastasiertem Melanom, die eine Therapie mit Dacarbazin erhalten.</p> <p>Weitere Fragestellungen Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung mit Dacarbazin + Bosentan versus Dacarbazin + Placebo</p>
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Doppel-blinde, randomisierte, placebo-kontrollierte, multizentrische Phase II Studie um den Effekt von zusätzlich verabreichtem Bosentan auf die Wirksamkeit einer Erstlinientherapie mit Dacarbazin zu untersuchen, bei Patienten mit Stage IV metastasiertem Melanom. Die Patienten wurden zufällig im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben verfügbar
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Histologisch bestätigtes Stage IV malignes Melanom. - ≥18 Jahre. - Nachweisbare Erkrankung entsprechend den RECIST v1.1 Kriterien. - Keine früheren Therapien mit Dacarbazin. - Frühere Strahlentherapie lag >30 Tage vor der Verabreichung der Studienmedikation, zurück. - Indikator-Läsionen außerhalb des bestrahlten Gebietes oder neue, nicht-bestrahlte Läsionen. - Performance Status ≤2 der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). - Lebenserwartung >12 Wochen. - Weibliche Patienten durften nicht schwanger sein und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Kefford 2010
		<p>nicht stillen, oder waren post-menopausal, praktizierten sichere Methoden der Empfängnisverhütung oder waren chirurgisch sterilisiert.</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - LDH >1,5 x des oberen Grenzwertes des Normbereichs. - ALT und/oder AST >3 x des oberen Grenzwertes des Normbereichs zum Screening. - ALT und/oder AST >2 x des oberen Grenzwertes des Normbereichs und ein Gesamt-Bilirubin von >2,0 mg/dl zum Screening. - Hämoglobin >30% unterhalb des unteren Grenzwertes des Normbereichs - Hirnmetastasen oder leptomeningeale Metastasen. - Jegliche frühere Chemotherapie, biologische Therapie oder Immuntherapie gegen Stage IV metastatische Erkrankungen. - Immuntherapie weniger als 30 Tage vor Behandlungsbeginn - Okuläres Melanom - Bekannte Überempfindlichkeit gegen Hilfsstoffe von Bosentan - Frühere Krebserkrankungen in den letzten 5 Jahren mit Ausnahme von Plattenepithel-Karzinomen der Haut, die chirurgisch entfernt wurden und Basalzellkarzinom. - Geplante oder bereits begonnene Therapie mit anderen experimentellen Medikamenten - Gegenanzeigen gegen Dacarbazin - Calcineurin-Inhibitoren. Sirolimus, Fluconazol und Glyburide als Begleitmedikation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	11 Studienzentren in Australien
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die Patienten wurden zufällig im Verhältnis 1:1 in eine der beiden Behandlungsgruppen randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dacarbazin (1.000 mg/m²; iv) plus Bosentan (500 mg BID; oral) - Dacarbazin (1.000 mg/m²; iv) plus Placebo <p>- Dacarbazin wurde in Intervallen von 3 Wochen verabreicht und wurde allen, in die Studie randomisierten Patienten verabreicht.</p> <p>- Bosentan wurde in einer Dosis verabreicht, die 4 x der Standarddosis für die Behandlung der PAH entspricht.</p>
6	Zielkriterien	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Kefford 2010
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>Primärer Endpunkt: Zeit bis Tumorprogression (Progressionsfreies Überleben) Der primäre Endpunkt Zeit bis Tumorprogression war definiert als das Zeitintervall (in Monaten) zwischen der Randomisierung in die Studie und dem ersten Auftreten einer Progression, Tod wegen Krankheitsprogression oder Initiation einer anderen bzw. zusätzlichen Krebstherapie im Fall, dass keine Tumorprogression auftrat. Patienten ohne Progression wurden zur letzten Studiervisite zensiert.</p> <p>Sekundärer Endpunkt: Progressionsfreies Überleben Der Endpunkt progressionsfreies Überleben wurde in der Publikation nicht eindeutig definiert.</p> <p>Sekundäre Endpunkte: Gesamtüberleben (OS) Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde in der Publikation nicht eindeutig definiert.</p> <p>Weitere sekundäre Endpunkte: In der Studie wurden weitere Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte untersucht, die jedoch im Rahmen der Nutzenbewertung für Dabrafenib ohne Bedeutung sind. Diese Endpunkte wurden daher in Anhang 4 F nicht weiter betrachtet.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben verfügbar
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 und einer statistischen Power von 80% waren 66 Progressionsereignisse erforderlich, um einen Hazard Ratio von 0,5 für den Vergleich von Bosentan versus Placebo zu detektieren.</p> <p>66 Ereignisse wurden innerhalb von 105 Wochen erwartet, unter der Annahme von 70 eingeschlossenen Patienten (1:1 Randomisierung) über einen Zeitraum von 70 Wochen und falls die mediane Zeit bis zur Tumorprogression in der Placebo-Behandlungsgruppe 10 Wochen betrug, bei einem Hazard Ratio von 0,5.</p> <p>In die Studie wurden insgesamt 80 Patienten eingeschlossen, welche im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert wurden.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben verfügbar.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben verfügbar.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Kefford 2010
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	1:1 Randomisierung der 80 in die Studie eingeschlossenen Patienten.
9	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	Keine Angaben verfügbar
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Angaben verfügbar
11	Verblindung	
11a	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?	Doppel-blinde, randomisierte, placebo-kontrollierte, multizentrische Phase II Studie um den Effekt von zusätzlich verabreichtem Bosentan auf die Wirksamkeit einer Erstlinientherapie mit Dacarbazin zu untersuchen, bei Patienten mit Stage IV metastasiertem Melanom.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Angaben verfügbar
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Zeit bis zur Tumorprogression zwischen den beiden Behandlungsarmen wurde mit einem Log-Rang Test analysiert. Die Wirksamkeit wurde für die "all randomized" Patientenpopulation bestimmt, welche alle randomisierten Patienten berücksichtigte, unabhängig davon, ob Studienmedikation verabreicht wurde. In die Analyse der Sicherheit und Verträglichkeit erfolgte für alle Patienten, die Studienmedikation erhalten hatten (n=38 in beiden Patientengruppen).
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben verfügbar
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für	Dacarbazin + Placebo

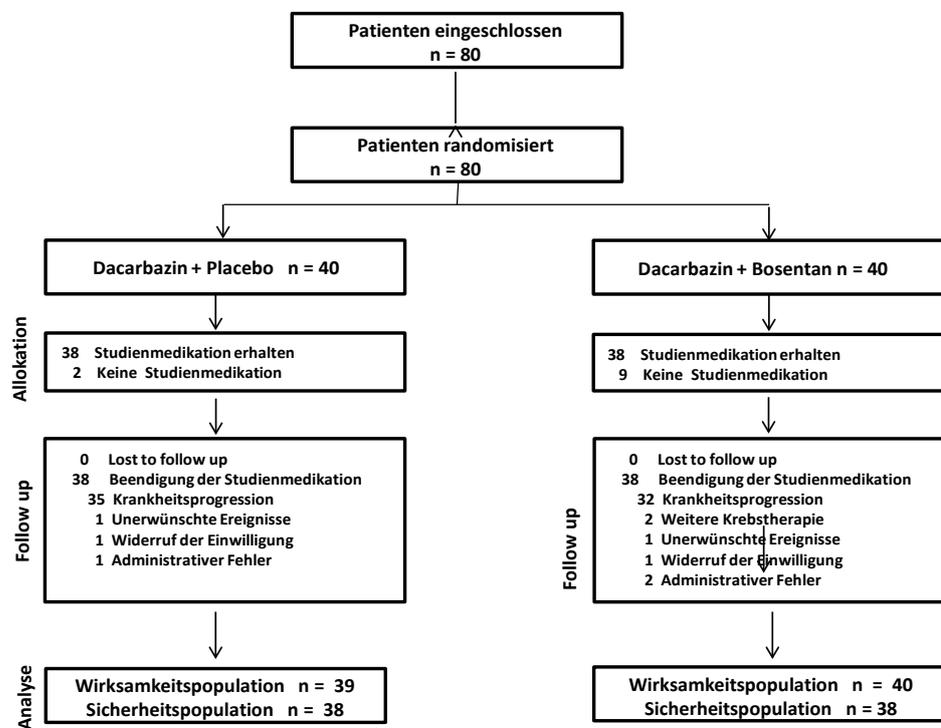
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Kefford 2010
	<p>jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <p>a) randomisiert wurden,</p> <p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<p>a) n=40</p> <p>b) n=38</p> <p>c) n=39</p> <p>Dacarbazin + Bosentan</p> <p>a) n=40</p> <p>b) n=38</p> <p>c) n=40</p> <p>Die in der Analyse des primären Endpunktes berücksichtigten Patienten wurden ebenfalls in der Analyse des sekundären Endpunktes Gesamtüberleben berücksichtigt.</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Dacarbazin + Placebo</p> <p>Anzahl Patienten, die in den Behandlungsarm randomisiert wurden: n=40</p> <p>Anzahl Patienten, die Studienmedikation erhielten: n=38</p> <p>Anzahl Patienten, die keine Studienmedikation erhielten: n=2; beide Patienten wegen einem Zuordnungsfehler der Apotheke.</p> <p>Lost-to-follow-up-Patienten: n=0</p> <p>Patienten, die während der Follow-Up Phase aus der Studie ausschieden: 38, davon:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Krankheitsprogression: n=35 ○ Unerwünschte Ereignisse: n=1 ○ Entscheidung Patient: n=1 ○ Administrationsfehler: n=1 <p>Dacarbazin + Bosentan</p> <p>Anzahl Patienten, die in den Behandlungsarm randomisiert wurden: n=40</p> <p>Anzahl Patienten, die Studienmedikation erhielten: n=38</p> <p>Anzahl Patienten, die keine Studienmedikation erhielten: n=2; davon ein Patient wegen einem Zuordnungsfehler der Apotheke und ein Patient zog seine Einwilligung zur Teilnahme zurück.</p> <p>Lost-to-follow-up-Patienten: n=0</p> <p>Patienten, die während der Follow-Up Phase aus der Studie ausschieden: 38, davon:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Krankheitsprogression: n=32 ○ Verordnung einer anderen Krebstherapie: n=2 ○ Unerwünschte Ereignisse: n=1 ○ Entscheidung Patient: n=1 ○ Administrationsfehler: n=2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu Kefford 2010
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	September 2005: erste Studienvisite Februar 2008: letzte Studienvisite
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde regulär beendet und publiziert.

a: nach CONSORT 2010.

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

Flow chart: Kefford 2010



Quelle: Kefford 2010

Publikation: McDermott DF, Sosman JA, Gonzalez R et al. Double-blind randomized Phase II study of the combination of Sorafenib and Dacarbazine in patients with advanced melanoma: a report from the 11715 study group. Journal of Clinical Oncology 2008; 26, 2178 – 2185.

Tabelle 4-158 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie McDermott 2008

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu McDermott 2008
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Sorafenib in Kombination mit Dacarbazin zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom. Die Publikation enthält keine Angaben zu weiteren Fragestellungen und Studienhypothesen.
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, zwei-armige, Placebo-kontrollierte Phase II Studie.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben verfügbar.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erwachsene Patienten (≥18 Jahre) mit einem histologisch oder zytologisch bestätigtem, nicht-resezierbarem Stadium III oder Stadium IV Melanom. - Performance Status 0-1 der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). - Nachweisbare Erkrankung, entsprechend den RECIST v1.1 Kriterien. - Adäquate hepatische, hämatologische und renale Organfunktion. - Lebenserwartung von mindestens 12 Wochen. <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Primäres okuläres Melanom oder Melanom der Schleimhäute. - Herzinsuffizienz oder Ischämie, nicht-kontrollierte Hypertension oder aktive Hirnmetastasen. - Frühere Verabreichung von Immuntherapien, biologischen Therapien oder Vakzinen war erlaubt, jedoch nicht frühere Chemotherapie oder die Verabreichung von Inhibitoren des Ras oder VEGF Stoffwechselweges.
4b	Studienorganisation und Ort der	17 Studienzentren in USA

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu McDermott 2008
	Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die Patienten wurden zufällig im Verhältnis 1:1 auf eine der beiden Behandlungsgruppen verteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dacarbazin (1.000 mg/m²; iv; Verabreichung am Tag eins eines 21-tägigen Behandlungszyklus) plus Sorafenib (200 mg BID; oral; kontinuierlich) - Dacarbazin (1.000 mg/m²; iv; Verabreichung am Tag eins eines 21-tägigen Behandlungszyklus) plus Sorafenib Placebo <p>Die Studienmedikation wurde kontinuierlich über einen maximalen Behandlungszeitraum von 16 Behandlungszyklen verabreicht. Die Studienmedikation wurde verabreicht bis zum Auftreten unakzeptabler Toxizität, Tumorprogression oder Tod. Dosisanpassungen in Zusammenhang mit aufgetretener Toxizität wurden in Übereinstimmung mit entsprechenden Vorgaben im Studienprotokoll vorgenommen. Sorafenib wurde von Bayer HealthCare Pharmaceuticals zur Verfügung gestellt.</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>Primärer Endpunkt: Progressionsfreies Überleben Der primäre Endpunkt war definiert als das Zeitintervall (in Monaten) zwischen Randomisierung in die Studie und objektiver Tumorprogression oder Tod. Der Endpunkt wurde für die ITT-Population analysiert.</p> <p>Sekundärer Endpunkt: Gesamtüberleben Der sekundäre Endpunkt Gesamtüberleben war definiert als das Zeitintervall (in Monaten) zwischen Randomisierung und Tod. Der Endpunkt wurde für die ITT-Population analysiert.</p> <p>Weitere sekundäre Endpunkte In der Studie wurden weitere Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte untersucht, die jedoch im Rahmen der Nutzenbewertung für Dabrafenib ohne Bedeutung sind. Diese Endpunkte wurden daher in Anhang 4 F nicht weiter betrachtet.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben verfügbar.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Kalkulation der Fallzahl wurde für den primären Endpunkt progressionsfreies Überleben berechnet (ITT-Analyse).</p> <p>Die Studie sah die Randomisierung von insgesamt 98 Patienten vor. Bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05, einer statistischen Power von 86% und der Annahme</p>

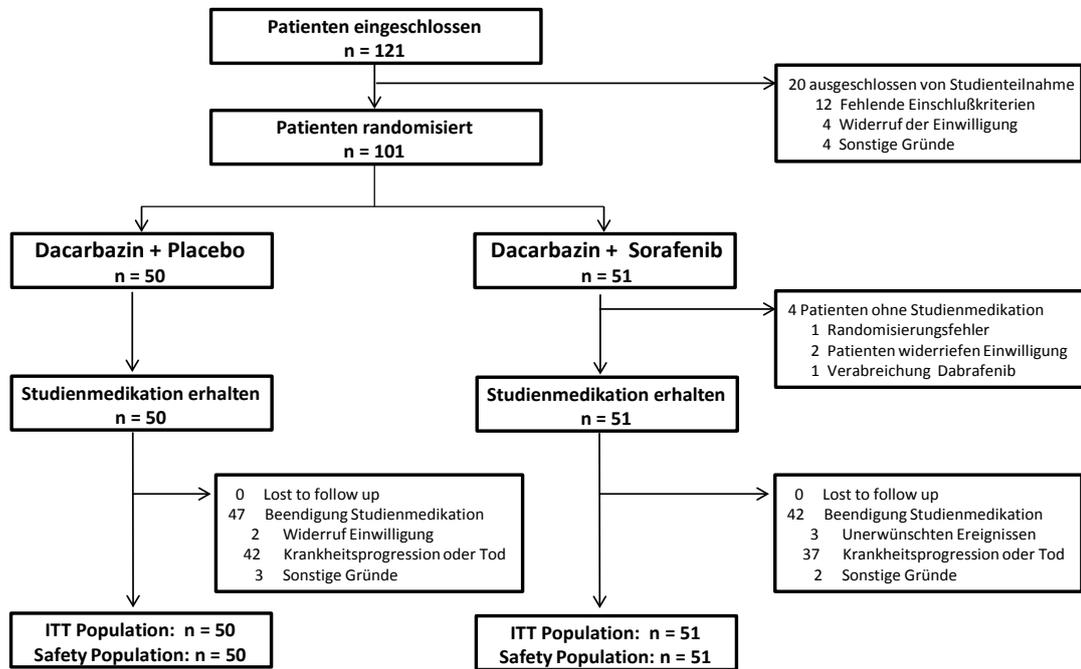
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu McDermott 2008
		<p>von 77 Progressionsereignisse ermöglichte die Fallzahl einen Hazard Ratio von 0,5 (Sorafenib + Dacarbazin/Placebo + Dacarbazin) für den primären Endpunkt PF.</p> <p>Auf der Basis von 77 Progressionsereignissen ergab sich ein kritischer Hazard Ratio von 0,64 für den Nachweis einer statistischen Signifikanz. Die ermittelte Fallzahl von 98 berücksichtigte eine exponentielle Verteilung für den Endpunkt PFS, eine 12-monatige Erfassungsperiode und einen Follow-Up von 3,5 Monaten.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben verfügbar.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p>Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1 in die beiden Behandlungsgruppen randomisiert.</p> <p>Die Randomisierung erfolgte zentral durch den Sponsor</p>
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierung erfolgte stratifiziert im Verhältnis 1:1 in Blöcken zu 4.</p> <p>Berücksichtigte Stratifizierungsvariablen waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erkrankungsstadium (unresectable Stadium III oder IV M1a/M1b oder IV M1c) - ECOG Performance (0 oder 1)
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	<p>Die Randomisierung der Patienten wurde zentral durchgeführt mittels eines Interactive Voice Recognition System (IVRS).</p> <p>Die Studie war eine doppel-blinde Studie. Weder die Patienten noch die Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor kannten die Zuordnung der Studienmedikation.</p>
10	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p>	<p>Die Aufnahme in die Studie erfolgte durch den Prüfarzt.</p> <p>Die Zuteilung der Studienmedikation erfolgte doppel-blind durch den Prüfarzt mittels einem IVRS System.</p>
11	Verblindung	
11a	<p>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?</p>	<p>Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, zwei-armige, Placebo-kontrollierte Phase II Studie.</p> <p>Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal und Patienten waren verblindet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu McDermott 2008
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Angaben verfügbar
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Primärer Endpunkt: Progressionsfreies Überleben</p> <p>Die primäre Analyse des progressionsfreien Überlebens war ein Vergleich von zwei Behandlungsgruppen mittels eines Log-Rank Test. Zweiseitige 95% Konfidenzintervalle wurden für den medianen PFS und die geschätzte PFS-Wahrscheinlichkeit nach 6 und 9 Monaten bestimmt, unter Berücksichtigung von Kaplan-Meier Schätzungen. Es wurde jeweils das Hazard Ratio und ein zweiseitiger 95% Konfidenzintervall berechnet.</p> <p>Sekundärer Endpunkt: Gesamtüberleben</p> <p>Die Analyse des sekundären Endpunktes Gesamtüberleben erfolgte in vergleichbarer Weise wie für den primären Endpunkt und erfolgte für die ITT-Population.</p> <p>Die finale Analyse des Endpunktes PFS erfolgte nach Auftreten von ca. 77 Ereignissen (Progression oder Tod), die finale Analyse des Endpunktes Gesamtüberleben erfolgte nachdem alle Patienten mindestens 15 Monate in der Studie waren.</p> <p>Weitere sekundäre Endpunkte</p> <p>In der Studie wurden weitere Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte untersucht, die jedoch im Rahmen der Nutzenbewertung für Dabrafenib ohne Bedeutung sind. Diese Endpunkte wurden daher in Anhang 4 F nicht weiter betrachtet.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Als Stratifizierungsvariablen zur Baseline waren definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erkrankungsstadium (unresectable Stadium III oder IV M1a/M1b oder IV M1c) - ECOG Performance (0 oder 1) <p>Die Publikation enthält keine Angaben zu den Ergebnissen dieser Strata.</p> <p>Es sind keine Angaben zu möglichen Subgruppen verfügbar.</p>
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante	<p>Dacarbazin + Sorafenib</p> <p>a) n=51 b) n=51 c) n=51</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation zu McDermott 2008
	Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Dacarbazin + Placebo a) n=50 b) n=50 c) n=50
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Dacarbazin + Sorafenib Anzahl Patienten, die in den Behandlungsarm randomisiert wurden: n=51 Anzahl Patienten, die Studienmedikation erhielten: n=51 Anzahl Patienten, die keine Studienmedikation erhielten: n=0 Lost-to-follow-up-Patienten: n=0 Patienten, die während der Follow-Up Phase aus der Studie ausschieden: 42, davon: <ul style="list-style-type: none"> ○ Krankheitsprogression: n=37 ○ Unerwünschte Ereignisse: n=3 ○ Sonstige Gründe: n=2 Dacarbazin + Bosentan Anzahl Patienten, die in den Behandlungsarm randomisiert wurden: n=50 Anzahl Patienten, die Studienmedikation erhielten: n=50 Anzahl Patienten, die keine Studienmedikation erhielten: n=0 Lost-to-follow-up-Patienten: n=0 Patienten, die während der Follow-Up Phase aus der Studie ausschieden: 47, davon: <ul style="list-style-type: none"> ○ Krankheitsprogression: n=42 ○ Unerwünschte Ereignisse: n=2 ○ Sonstige Gründe: n=3
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erste Studienvsiste: April 2005 Klinischer Data Cut-off: Oktober 2006
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde regulär beendet und publiziert.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

Flow chart: McDermott et al. 2008



Quelle: McDermott 2008

Publikation: Bedikian AY, Millward M, Pehamberger H et al. Bcl-2 Antisense (oblimersen sodium) plus Dacarbazine in patients with advanced melanoma: The Oblimersen Melanoma Study Group. Journal of Clinical Oncology 2006; 24, 4738 – 4745.

Tabelle 4-159 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Bedikian 2006

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation Bedikian 2006
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäre Fragestellung Untersuchung der Fragestellung, ob eine Vorbehandlung mit Oblimersen die Wirksamkeit einer Dacarbazin Monotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom verbessern kann.</p> <p>Weitere Fragestellungen Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Vorbehandlung mit Oblimersen und einer anschließenden Dacarbazin Monotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom unter Berücksichtigung unterschiedlicher Endpunkte.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Randomisierte, kontrollierte, multizentrische klinische Studie zur Bewertung des klinischen Effektes einer Vorbehandlung mit Oblimersen gefolgt von Dacarbazin versus Dacarbazin zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms.</p> <p>Die Patienten wurden zufällig im Verhältnis 1:1 auf eine der beiden Behandlungsgruppen verteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Oblimersen (7 mg/kg/Tag; iv) für 5 Tage, gefolgt von Dacarbazin (1.000 mg/m²; iv) - Dacarbazin (1.000 mg/m²; iv) <p>Bei einer fehlenden Krankheitsprogression wurden die Behandlungszyklen alle 3 Wochen wiederholt, bis zu einer Gesamtzahl von 8 Behandlungszyklen.</p> <p>Stabile Patienten oder Patienten, die auf eine Behandlung mit Oblimersen ansprechen, konnten die Behandlung mit Oblimersen + Dacarbazin für weitere acht Behandlungszyklen fortsetzen.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben verfügbar
4	Probanden / Patienten	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation Bedikian 2006
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erwachsene Patienten mit einem histologisch bestätigten, fortgeschrittenen Melanom (Stadium IV oder nicht resezierbares Stadium IIIc) und nachweisbarer Erkrankung. - Keine frühere Behandlung mit zytotoxischer Chemotherapie. - Frühere adjuvante oder therapeutische Verabreichung von Zytokinen, biologischen Wirkstoffen und Vakzinen war erlaubt. - Performance Status 0 – 2 der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). - Minimum von 4 Wochen Erholung von einer großen Operation oder sonstigen Therapien. - Serum Kreatin Spiegel von $\leq 1,5$ x des oberen Normal-Grenzwertes oder eine 24 Stunden Kreatinin Clearance von mindestens 50ml/min. - Serum Bilirubin von $\leq 1,5$ x des oberen Normal-Grenzwertes - AST, ALT und alkalische Phosphatase von $\leq 1,5$ x des oberen Normal-Grenzwertes. - Serum Albumin mindestens 2,5g/dl (25g/l) - Prothrombin und Prothrombinzeit $\leq 1,5$ x des oberen Normal-Grenzwertes. - Absolute Neutrophilenzahl von mindestens 1.500 Zellen/mm³ - Blutplättchen mindestens 100.000/mm³ - Hämoglobin mindestens 8g/dl (80g/l) <p>Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Frühere zytotoxische Chemotherapie, frühere Strahlentherapie oder intratumorale Injektion, außer bei einer dokumentierten Krankheitsprogression oder einer nachweisbaren Erkrankung außerhalb des behandelten Areal. - Frühere Hirnmetastasen oder eine leptomeningeale Erkrankung - Ernsthafte Erkrankung (außer Krebs), Allotransplantate, HIV Infektion und frühere Krebserkrankungen mit Ausnahme von ausreichend behandelten basalen oder einem squamösen Zellkarzinom, Zervixkarzinom ohne aktive Erkrankung für mindestens 5 Jahre. - Metastasen, die auf die Knochen beschränkt sind. - Begleitende Antikoagulationstherapie - Experimentelle Therapie innerhalb von 3 Wochen vor Baseline Untersuchung im Rahmen der Studie - Bekannte Hyperempfindlichkeit gegenüber Dacarbazin oder Oligonukleotide welche Phosphorothioat enthalten. - Schwangerschaft und Stillzeit
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	12 Studienzentren in Australien (2), Deutschland (1), Großbritannien (1), Österreich (1) und USA (7).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur	Die Patienten wurden zufällig im Verhältnis 1:1 auf eine der beiden Behandlungsgruppen verteilt:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation Bedikian 2006
	Administration etc.	<ul style="list-style-type: none"> - Oblimersen (7 mg/kg/Tag; iv) für 5 Tage, gefolgt von Dacarbazin (1.000 mg/m²; iv) - Dacarbazin (1.000 mg/m²; iv) <p>Bei einer fehlenden Krankheitsprogression wurden die Behandlungszyklen alle 3 Wochen wiederholt, bis zu einer Gesamtzahl von 8 Behandlungszyklen.</p> <p>Stabile Patienten oder Patienten, die auf eine Behandlung mit Oblimersen ansprechen, konnten die Behandlung mit Oblimersen + Dacarbazin für weitere acht Behandlungszyklen fortsetzen.</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>Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben</p> <p>Der primäre Endpunkt war definiert als das Zeitintervall (in Monaten) zwischen der Randomisierung in die Studie und Tod durch jegliche Ursache. Die Analyse des primären Endpunkts erfolgte für die ITT-Population.</p> <p>Sekundärer Endpunkt: Progressionsfreies Überleben</p> <p>Der sekundäre Endpunkt progressionsfreies Überleben war definiert als ein Anstieg des größten Läsionsdurchmessers um $\geq 20\%$ im Vergleich zum geringsten Messwert seit der Baseline.</p> <p>Weitere sekundäre Endpunkte</p> <p>In der Studie wurden weitere Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte untersucht, die jedoch im Rahmen der Nutzenbewertung für Dabrafenib ohne Bedeutung sind. Diese Endpunkte wurden daher in Anhang 4 F nicht weiter betrachtet.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben verfügbar
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Kalkulation der Fallzahl wurde für den primären Endpunkt Gesamtüberleben berechnet (ITT-Analyse).</p> <p>Bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 und einer statistischen Power von 90% resultierte eine Fallzahl von 375 Patienten je Behandlungsgruppe. Diese Kalkulation berücksichtigte die Annahme eines Median für den primären Endpunkt von 6 Monaten für Dacarbazin und 8 Monaten für Oblimersen + Dacarbazin und einer konstanten Erfassung von 30 Patienten je Monat.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben verfügbar

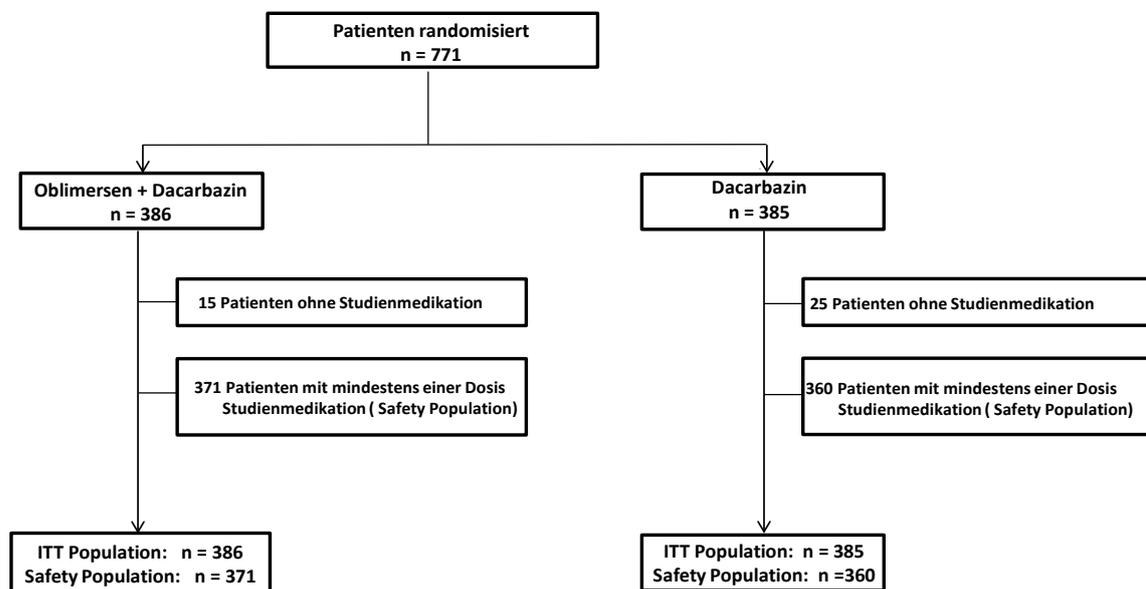
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation Bedikian 2006
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte zentral
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1 in einen der beiden Behandlungsarme randomisiert. Zentrale Blockrandomisierung in Blöcken von vier. Berücksichtigte Stratifizierungsvariablen waren: - Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (0 versus 1-2) - Lebermetastasen (ja, nein) - Krankheitsmanifestation/Serum Laktatdehydrogenase (LDH) unter Berücksichtigung der Kategorien <ul style="list-style-type: none"> o non-visceral disease und normales LDH versus o visceral disease und oder erhöhtes LDH. Ein erhöhtes LDH war definiert als ein Baseline Serumlevel von mindestens 1,1 x des oberen Normal-Grenzwertes.
9	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	Die Randomisierung wurde zentral durchgeführt unter Berücksichtigung von präspezifizierten Strata.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung wurde zentral durchgeführt unter Berücksichtigung von präspezifizierten Strata.
11	Verblindung	
11a	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?	Die Studie ist als eine kontrollierte Studie beschrieben. Die Zielgrößen wurden durch die Prüfarzte bewertet. Ergänzend wurden radiologische Befunde durch ein Panel unabhängiger Experten bewertet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Angaben verfügbar
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben Die primäre Analyse des Gesamtüberlebens war ein Vergleich von zwei Behandlungsgruppen mittels eines Log-Rank Test. Kaplan-Meier Schätzungen für beide Behandlungsgruppen wurden für einen Zeitraum von 2 Jahren

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation Bedikian 2006
		<p>dargestellt. Für die Darstellung des Hazard Ratio und einem 95% Konfidenzintervall für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde ein nicht-adjustiertes Cox-Proportional Hazard Modell berücksichtigt.</p> <p>Sekundärer Endpunkt: Progressionsfreies Überleben Der Endpunkt progressionsfreies Überleben wurde vergleichbar dem primären Endpunkt Gesamtüberleben analysiert. Die Ansprechraten wurden mittels einem χ^2 Test miteinander verglichen. Interaktionen zwischen Stratifikationsfaktoren und Behandlungseffekten wurden mittels eines Cox-Proportional Hazard Modells berechnet. Im Fall von signifikanten Interaktionen wurden die Endpunkte innerhalb der definierten Strata miteinander verglichen.</p> <p>Weitere sekundäre Endpunkte In der Studie wurden weitere Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte untersucht, die jedoch im Rahmen der Nutzenbewertung für Dabrafenib ohne Bedeutung sind. Diese Endpunkte wurden daher in Anhang 4 F nicht weiter betrachtet.</p> <p>Der prospektive Analyseplan sah eine Analyse nach 508 Todesfällen vor. Nach dieser Analyse (Durchführung nach einer Studiendauer je Patient von mindestens 6 Monaten nach Randomisierung) wurden die Patienten entsprechend den Vorgaben im Studienprotokoll weiter verfolgt. Eine Analyse wurde durchgeführt, wenn alle randomisierten Patienten die präspezifizierte Minimaldauer von 24 Monaten in der Studie waren.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben zu Subgruppenanalysen verfügbar. Stratifizierte Analysen wurden für die präspezifizierten Stratifizierungsvariablen durchgeführt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten.
13a	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	<p>Oblimersen + Dacarbazin a) n=386 b) n=371 c) n=386</p> <p>Dacarbazin a) n=385 b) n=360 c) n=385</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation Bedikian 2006
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Oblimersen + Dacarbazin Keine Angaben verfügbar. Dacarbazin Keine Angaben verfügbar.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Randomisierung erfolgte im Zeitraum von Juli 2000 bis Februar 2003.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde regulär beendet und publiziert.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

Flow chart: Bedikian 2006



Quelle: Bedikian 2006

Anhang 4-G: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

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.

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser 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:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** 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 werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. 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.

Tabelle 4-160 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Cui 2013

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genau Benennung der Quelle	Kürzel
<u>Vollpublikation:</u> Cui C, Chi Z, Sheng X et al. A phase II, randomized, double blind, placebo-controlled, multicenter trial of Endostar in patients with metastatic melanoma. Molecular Therapy 2013;	Cui 2013

Die Publikation Cui 2013 wird im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich für die Korrelationsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus Daten zum progressionsfreien Überleben berücksichtigt. Das Verzerrungspotential wird daher lediglich auf Studienebene und für die beiden Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben bestimmt.

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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:

Die Studie Cui 2013 war eine randomisierte, doppel-blinde, multizentrische, placebo-kontrollierte Phase II Studie.

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:

Nicht zutreffend.

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 Anhaltspunkte 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:

Nicht zutreffend.

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

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:

Die Studie Cui 2013 war eine randomisierte, doppel-blinde, multizentrische, placebo-kontrollierte Phase II Studie.

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie Cui 2013 war eine randomisierte, doppel-blinde, multizentrische, placebo-kontrollierte Phase II Studie.

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:
 - 1 *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
 - 2 *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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie Cui 2013 war eine randomisierte, doppel-blinde, multizentrische, placebo-kontrollierte Phase II Studie.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Progressionsfreies Überleben

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

Die Studie Cui 2013 war eine randomisierte, doppel-blinde, multizentrische, placebo-kontrollierte Phase II Studie. Der ko-primäre Endpunkt progressionsfreies Überleben wurde verblindet erhoben.

2 Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-

Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

Die Analyse des ko-primären Endpunktes progressionsfreies Überleben erfolgte für die ITT-Population, es wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4 Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- un plausible 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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie Cui 2013 war eine randomisierte, doppel-blinde, multizentrische, placebo-kontrollierte Phase II Studie. Der ko-primäre Endpunkt progressionsfreies Überleben wurde verblindet erhoben.

Endpunkt: Gesamtüberleben**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

Die Studie Cui 2013 war eine randomisierte, doppel-blinde, multizentrische, placebo-kontrollierte Phase II Studie. Der ko-primäre Endpunkt Gesamtüberleben wurde verblindet erhoben

2 Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

Die Analyse des primären Endpunkts Gesamtüberleben erfolgte für die ITT-Population, es wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4 Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie Cui 2013 war eine randomisierte, doppel-blinde, multizentrische, placebo-kontrollierte Phase II Studie. Der ko-primäre Endpunkt Gesamtüberleben wurde verblindet erhoben..

Tabelle 4-161 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Robert 2013

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
<u>Vollpublikation:</u> Robert C, Dummer R, Gutzmer R et al. Selumetinib plus dacarbazine versus placebo plus dacarbazine as first-line treatment for BRAF-mutant metastatic melanoma: a phase 2 double-blind randomised study. The Lancet Oncology 2013;	Robert 2013

Die Publikation Robert 2013 wird im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich für die Korrelationsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus Daten zum progressionsfreien Überleben berücksichtigt. Das Verzerrungspotential wird daher lediglich auf Studienebene und für die beiden Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben bestimmt.

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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:

Die Studie Robert 2013 war eine randomisierte, doppel-blinde, multizentrische, placebo-kontrollierte Phase II Studie.

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:

Nicht zutreffend.

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 kodierte 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:

Die Gruppenzuteilung erfolgte zentral und verdeckt durch ein interaktives Spracherkennungssystem (IVRS).

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 Anhaltspunkte 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:

Nicht zutreffend.

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

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:

Die Studie Robert 2013 war eine randomisierte, doppel-blinde, multizentrische, placebo-kontrollierte Phase II Studie.

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie Robert 2013 war eine randomisierte, doppel-blinde, multizentrische, placebo-kontrollierte Phase II Studie.

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:
3 *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
4 *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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie Robert 2013 war eine randomisierte, doppel-blinde, multizentrische, placebo-kontrollierte Phase II Studie. Die Zuteilung der Studienmedikation erfolgte zentral durch ein

interaktives Spracherkennungssystem.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Progressionsfreies Überleben

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

Die Studie Robert 2013 war eine randomisierte, doppel-blinde, multizentrische, placebo-kontrollierte Phase II Studie. Die Analyse des sekundären Endpunktes progressionsfreies Überleben erfolgte verblindet.

2 Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten

entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

In der Analyse des sekundären Endpunktes progressionsfreies Überleben wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4 Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie Robert 2013 war eine randomisierte, doppel-blinde, multizentrische, placebo-kontrollierte Phase II Studie. Die Analyse des sekundären Endpunktes progressionsfreies Überleben erfolgte verblindet unter Berücksichtigung von allen randomisierten Patienten.

Endpunkt: Gesamtüberleben**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

Die Studie Robert 2013 war eine randomisierte, doppel-blinde, multizentrische, placebo-kontrollierte Phase II Studie. Die Analyse des primären Endpunktes Gesamtüberleben erfolgte verblindet unter Berücksichtigung von allen randomisierten Patienten.

2 Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

In der Analyse des sekundären Endpunktes progressionsfreies Überleben wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4 Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie Robert 2013 war eine randomisierte, doppel-blinde, multizentrische, placebo-kontrollierte Phase II Studie. Die Analyse des primären Endpunktes Gesamtüberleben erfolgte verblindet unter Berücksichtigung von allen randomisierten Patienten.

Tabelle 4-162 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Flaherty 2012 (METRIC)

Studientitel: MEK114267, a Phase III randomized, open-label study comparing GSK1120212 to chemotherapy in subjects with advanced or metastatic BRAF V600E/K mutation-positive melanoma

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<u>Clinical Study Report:</u> MEK114267, a Phase III randomized, open-label study comparing GSK1120212 to chemotherapy in subjects with advanced or metastatic BRAF V600E/K mutation-positive melanoma	Flaherty 2012 (METRIC)
<u>Vollpublikation:</u> Flaherty KT, Robert C, Hersey D et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med 2012; 367, 107-114	Flaherty 2012 (METRIC)
<u>Studienregister:</u> NCT 01245062 GSK1120212 vs Chemotherapy in Advanced or Metastatic BRAF V600E/K Mutation-positive Melanoma	Flaherty 2012 (METRIC)

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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:

Die Studie Flaherty 2012 (METRIC) war eine randomisierte klinische Studie.

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:

Nicht zutreffend.

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 kodierte(n) 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 die Studie Flaherty 2012 (METRIC) erfolgte die Zuteilung der Studienmedikation zentral durch GSK, mittels RAMOS, einem interaktiven Spracherkennungssystem (interactive voice recognition system).

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 Anhaltspunkte 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:

Nicht zutreffend.

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

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:

Die Studie Flaherty 2012 (METRIC) war nicht verblindet. Es handelt sich um eine offene (Open Label) Studie, deren Design in dieser Form mit den Zulassungsbehörden abgestimmt war. Unterschiedliche Formulierungen für Trametinib (oral), Dacarbazin (intravenös) und Paclitaxel (intravenös) erlauben keine Verblindung ohne Anwendung einer komplizierten double-dummy Technik. Auch bei ihrer Anwendung lässt sich für die berücksichtigten Vergleichssubstanzen Trametinib, Dacarbazin und Paclitaxel keine sichere Verblindung erreichen, da die unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile, wie etwa charakteristische Hautreaktionen als Nebenwirkungen von Trametinib oder Alopezie als charakteristische Nebenwirkung einer Chemotherapie mit Paclitaxel, eine Zuordnung der Studienmedikation nicht ausschließen.

Behandler bzw. Weiterbehandler

- ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie Flaherty 2012 (METRIC) war nicht verblindet. Es handelt sich um eine offene (Open Label) Studie, deren Design in dieser Form mit den Zulassungsbehörden abgestimmt war. Unterschiedliche Formulierungen für Trametinib (oral), Dacarbazin (intravenös) und Paclitaxel (intravenös) erlauben keine Verblindung ohne Anwendung einer komplizierten double-dummy Technik. Auch bei ihrer Anwendung lässt sich für die berücksichtigten Vergleichssubstanzen Trametinib, Dacarbazin und Paclitaxel keine sichere Verblindung erreichen, da die unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile, wie etwa charakteristische Hautreaktionen als Nebenwirkungen von Trametinib oder Alopezie als charakteristische Nebenwirkung einer Chemotherapie mit Paclitaxel, eine Zuordnung der Studienmedikation nicht ausschließen.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive

Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie Flaherty 2012 (METRIC) war nicht verblindet. Es handelt sich um eine offene (Open Label) Studie. Die Erhebung des primären Wirksamkeitsendpunktes erfolgte durch den Prüfarzt und verblindet durch ein unabhängiges Datenreview-Komitee, das keine Kenntnisse über die Zuordnung der Studienmedikation hatte.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Progressionsfreies Überleben

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

Die Studie Flaherty 2012 (METRIC) war nicht verblindet. Es handelt sich um eine offene (Open Label) Studie. Für die Auswertung des primären Endpunktes PFS in der Studie MEK 114267 wurde ein Verblindungsplan für das Datenmanagement (Data Management Study Blinding Plan) umgesetzt. Das Studienteam verblieb für die Analyse der Wirksamkeitsdaten verblindet. Jede durchgeführte Analyse unter Beteiligung des Studienteams erfolgte unter Anwendung von zufällig generierten Patientenidentifikationsnummern, um eine mögliche Identifikation der Patienten und Zuordnung der Studienmedikation zu verhindern. Weiterhin wurde eine ergänzende verblindete Analyse der Wirksamkeit von Dabrafenib und Dacarbazin/Paclitaxel durch verblindete unabhängige Experten durchgeführt, die nicht an der Durchführung der klinischen Studie beteiligt waren.

2 Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

Die Anzahl der randomisierten Patienten in der Zielpopulation für den primären Endpunkt und der ITT-Population für die Analyse des primären Endpunkts PFS sind identisch.

Trametinib; Anzahl randomisierte Patienten: n=214

Trametinib; Anzahl randomisierte Patienten in der Zielpopulation für den primären Endpunkt: n=178

Trametinib; ITT-Population für die Analyse des primären Endpunktes: n=178 (100%)

Dacarbazin/Paclitaxel; Anzahl randomisierte Patienten: n=108

Dacarbazin/Paclitaxel; Anzahl randomisierte Patienten in der Zielpopulation für den primären Endpunkt: n=95

Dacarbazin/Paclitaxel; ITT-Population für die Analyse des primären Endpunktes: n=95 (100%)

Die präspezifizierte, primäre Studienpopulation für die Analyse der Wirksamkeit war definiert als Patienten mit BRAF V600E Mutation ohne Hirnmetastasen.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4 Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die fehlende Verblindung der Prüfer und Prüfzentren in der Studie Flaherty 2012 (METRIC), bedingt durch das offene Design der Studie, wird kompensiert durch die Verwendung eines Verblindungsplans für das Datenmanagement (Data Management Study Blinding Plan) der eine verblindete Analyse der Studiendaten gewährleistet. Eine verblindete Analyse wurde ebenfalls durch eine ergänzende Analyse der Studiendaten durch unabhängige, verblindete Experten gewährleistet, die nicht in die Durchführung der Studie eingebunden waren.

Endpunkt: Gesamtüberleben**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

Der sekundäre Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie Flaherty 2012 (METRIC) bedarf keiner Verblindung, weil eine Verblindung keinen Einfluss auf diesen Endpunkt hat.

2 Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

Eine Analyse des sekundären Endpunktes Gesamtüberleben in der Studie Flaherty 2012 (METRIC) war präspezifiziert für die primäre Wirksamkeitspopulation und die Gesamtpopulation. Die Analyse wurde für die ITT-Population durchgeführt. Die präspezifizierte, primäre Studienpopulation für die Analyse der Wirksamkeit war definiert als Patienten mit BRAF V600E Mutation ohne Hirnmetastasen. Alle randomisierten Patienten wurden in der ITT-Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben berücksichtigt. Der Endpunkt Gesamtüberleben für den Dacarbazin/Paclitaxel-Behandlungsarm berücksichtigte 51 von 108 randomisierten Patienten (47%) die in den Crossover-Behandlungsarm wechselten und eine Zweitlinientherapie mit Trametinib erhielten.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4 Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- un plausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In der Analyse der ITT-Population des Dacarbazin/Paclitaxel-Behandlungsarms wurden 51 von 108 Patienten (47%) berücksichtigt, die eine Zweitlinien-Therapie mit Trametinib erhalten hatten, während alle Patienten im Trametinib-Behandlungsarm (n=187) ausschließlich Trametinib als Studienmedikation erhielten. Hieraus ergibt sich möglicherweise eine relevante Verzerrung der Ergebnisse, mit einer möglicherweise reduzierten Wahrscheinlichkeit einen Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen zu detektieren.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde für die primäre Wirksamkeitspopulation und die ITT-Population analysiert, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Der Endpunkt ist jedoch möglicherweise relevant verzerrt. In der Analyse der ITT-Population des Dacarbazin/Paclitaxel-Behandlungsarms wurden 51 von 108 Patienten (47%) berücksichtigt, die eine Zweitlinien-Therapie mit Trametinib erhalten hatten, während alle Patienten im Trametinib-Behandlungsarm (n=187) ausschließlich Trametinib als Studienmedikation erhielten. Hieraus ergibt sich möglicherweise eine relevante Verzerrung der Ergebnisse, mit einer möglicherweise reduzierten Wahrscheinlichkeit einen Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen zu detektieren.

Diese Interpretation ist in Übereinstimmung mit zwei kürzlich erschienenen Publikationen zur Auswirkung eines Crossover auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben in klinischen Studien. Auf der Basis einer Simulationsstudie folgern Zhang et al dass eine Crossover Rate von $\leq 50\%$, die Wahrscheinlichkeit einen Unterschied für den Endpunkt Gesamtüberleben zu detektieren, um 15% reduziert, unabhängig von der Überlebenszeit nach Krankheitsprogression. Für Crossover Raten $>50\%$ sind die Effekte größer. Die Autoren folgern aus ihren Ergebnissen, dass ein Crossover eine wesentliche, zu berücksichtigende Co-Variable bei Untersuchungen zur Gesamtmortalität ist. Morden et al kommen ebenfalls zu dem Schluss, dass bei ITT-Analysen mit einem hohen Anteil an Crossover Patienten, der eigentliche Behandlungseffekt unterschätzt wird.

Tabelle 4-163 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BRF113683 (BREAK-3)

Studientitel: A phase III randomized, open-label study comparing GSK2118436 to DTIC in previously untreated subjects with BRAF mutation positive advanced (Stage III) or metastatic (Stage IV) melanoma

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report: A Phase III randomized, open-label study comparing GSK2118436 to DTIC in previously untreated subjects with BRAF mutation positive advanced (Stage III) or metastatic (Stage IV) melanoma	BRF113683 (BREAK-3)
Publikation: Hauschild et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet 2012; 380, 358-365	BRF113683 (BREAK-3) Hauschild 2012 (BREAK-3)
Studienregister: NCT01227889. A study comparing GSK2118436 to Dacarbazine (DTIC) in previously untreated subjects with BRAF mutation positive advanced (stage III) or metastatic (stage IV) melanoma	BRF113683 (BREAK-3)

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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:

Die Studie BRF113683 (BREAK-3) war eine randomisierte klinische Studie.

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:

Nicht zutreffend.

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 kodierte 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:

Die Zuteilung der Studienmedikation erfolgte zentral durch GSK, mittels RAMOS, einem interaktiven Spracherkennungssystem (interactive voice recognition system).

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 Anhaltspunkte 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:

Nicht zutreffend.

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

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:

Die Studie BRF113683 (BREAK-3) war nicht verblindet. Es handelt sich um eine offene (Open Label) Studie, deren Design in dieser Form mit den Zulassungsbehörden abgestimmt war. Unterschiedliche Formulierungen für Dabrafenib (oral) und Dacarbazin (intravenös) lassen keine Verblindung ohne Anwendung einer komplizierten double-dummy Technik zu. Auch bei ihrer Anwendung lässt sich für die beiden Vergleichssubstanzen Dabrafenib und Dacarbazin keine sichere Verblindung gewährleisten, da die unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile eine Zuordnung der Studienmedikation nicht sicher ausschließen. Hervorzuheben sind hier insbesondere charakteristische Hautreaktionen als Nebenwirkungen von Dabrafenib. Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte erfolgte durch den Prüfarzt und ergänzend verblindet, durch ein unabhängiges Datenreview-Komitee.

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie BRF113683 (BREAK-3) war nicht verblindet. Es handelt sich um eine offene (Open Label) Studie, deren Design in dieser Form mit den Zulassungsbehörden abgestimmt war. Unterschiedliche Formulierungen für Dabrafenib (oral) und Dacarbazin (intravenös) lassen keine Verblindung ohne Anwendung einer komplizierten double-dummy Technik zu. Auch bei ihrer Anwendung lässt sich für die beiden Vergleichssubstanzen Dabrafenib und Dacarbazin keine sichere Verblindung gewährleisten, da die unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile eine Zuordnung der Studienmedikation nicht sicher ausschließen. Hervorzuheben sind hier insbesondere charakteristische Hautreaktionen als Nebenwirkungen von Dabrafenib.

Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte erfolgte durch den Prüfarzt und ergänzend verblindet, durch ein unabhängiges Datenreview-Komitee.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie BRF113683 (BREAK-3) war nicht verblindet. Es handelt sich um eine offene (Open Label) Studie. Die Erhebung der Wirksamkeitsendpunkte erfolgte durch den Prüfarzt und verblindet durch ein unabhängiges Datenreview-Komitee, das keine Kenntnisse über die Zuordnung der Studienmedikation hatte.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Progressionsfreies Überleben

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

Für die Auswertung des primären Endpunktes PFS in der Studie BRF113683 (BREAK-3) wurde ein Verblindungsplan für das Datenmanagement (Data Management Study Blinding Plan) umgesetzt. Das Studienteam verblieb für die Analyse der Wirksamkeitsdaten verblindet. Jede durchgeführte Analyse unter Beteiligung des Studienteams erfolgte unter

Anwendung von zufällig generierten Patientenidentifikationsnummern, um eine mögliche Identifikation der Patienten und Zuordnung der Studienmedikation zu verhindern. Weiterhin wurde eine ergänzende verblindete Analyse der Wirksamkeit von Dabrafenib und Dacarbazin durch verblindete unabhängige Experten durchgeführt, die nicht an der Durchführung der klinischen Studie beteiligt waren.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

Die Anzahl der randomisierten Patienten und die ITT-Population für die Analyse des primären Endpunkts PFS sind identisch.

Dabrafenib; Randomisierte Patienten: n=187

Dabrafenib; ITT-Population für die Analyse des primären Endpunktes: n=187 (100%)

Dacarbazin; Randomisierte Patienten: n=63

Dacarbazin; ITT-Population für die Analyse des primären Endpunktes: n=63 (100%)

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die fehlende Verblindung der Prüfer und Prüfzentren, bedingt durch das offene Design der Studie BRF113683 (BREAK-3), wird kompensiert durch die Verwendung eines Verblindungsplans für das Datenmanagement (Data Management Study Blinding Plan) mit dem eine verblindete Analyse der Studiendaten gewährleistet wurde. Eine verblindete Analyse wurde ebenfalls durch eine ergänzende Analyse der Studiendaten durch unabhängige, verblindete Experten gewährleistet, die nicht in die Durchführung der Studie eingebunden waren.

Endpunkt: Gesamtüberleben

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

Die Studie BRF113683 (BREAK-3) war nicht verblindet Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist keine Verblindung erforderlich, da eine Verblindung ohne Einfluss auf den Endpunkt ist.

2 Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

Die Analyse erfolgte verblindet für die ITT-Population unter Berücksichtigung von allen randomisierten Patienten. Der Endpunkt Gesamtüberleben für den Dacarbazin-Behandlungsarm berücksichtigte auch 28 von 63 randomisierte Patienten (44%) die in den Crossover-Behandlungsarm wechselten und eine Zweitlinientherapie mit Dabrafenib erhielten.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4 Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

In der Analyse des Dacarbazin-Behandlungsarms wurden auch 28 von 63 Patienten (44%) berücksichtigt, die eine Zweitlinien-Therapie mit Dabrafenib erhalten hatten, während alle Patienten im Dabrafenib-Behandlungsarm (n=187) ausschließlich Dabrafenib als Studienmedikation erhielten. Hieraus ergibt sich möglicherweise eine relevante Verzerrung der Ergebnisse, mit einer möglicherweise reduzierten Wahrscheinlichkeit einen Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen zu detektieren.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde für die ITT-Population analysiert, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Der Endpunkt ist jedoch möglicherweise relevant verzerrt. In der Analyse des Dacarbazin-Behandlungsarms wurden auch 28 von 63 Patienten (44%) berücksichtigt, die eine Zweitlinien-Therapie mit Dabrafenib erhalten hatten, während alle Patienten im Dabrafenib-Behandlungsarm (n=187) ausschließlich Dabrafenib als Studienmedikation erhielten. Hieraus ergibt sich möglicherweise eine relevante Verzerrung der Ergebnisse, mit einer möglicherweise reduzierten Wahrscheinlichkeit einen Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen zu detektieren.

Diese Interpretation ist in Übereinstimmung mit zwei kürzlich erschienenen Publikationen zur Auswirkung eines Crossover auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben in klinischen Studien. Auf der Basis einer Simulationsstudie folgern Zhang et al dass eine Crossover Rate von $\leq 50\%$, die Wahrscheinlichkeit einen Unterschied für den Endpunkt Gesamtüberleben zu detektieren, um 15% reduziert, unabhängig von der Überlebenszeit nach Krankheitsprogression. Für Crossover Raten $>50\%$ sind die Effekte größer. Die Autoren folgern aus ihren Ergebnissen, dass ein Crossover eine wesentliche, zu berücksichtigende Co-Variable bei Untersuchungen zur Gesamtmortalität ist. Morden et al kommen ebenfalls zu dem Schluss, dass bei ITT-Analysen mit einem hohen Anteil an Crossover Patienten, der eigentliche Behandlungseffekt unterschätzt wird.

Mit Hilfe von Crossover-Adjustierungsverfahren kann diesem Effekt entgegengewirkt werden, so dass bei einer Auswertung mit Crossover-Adjustierung von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden kann.

Endpunkt: Tumoransprechen (Gesamtansprechrage)

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

Die Studie BRF113683 (BREAK-3) war nicht verblindet. Es handelt sich um eine offene (Open Label) Studie, deren Design in dieser Form mit den Zulassungsbehörden abgestimmt war. Weder der Prüfarzt noch der Patient waren gegenüber der Behandlung verblindet.

2 Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

In der ITT-Analyse für den Endpunkt Gesamtansprechrates wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4 Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Tumoransprechen (Ansprechdauer)

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

Die Studie BRF113683 (BREAK-3) war nicht verblindet. Es handelt sich um eine offene (Open Label) Studie, deren Design in dieser Form mit den Zulassungsbehörden abgestimmt war. Weder der Prüfarzt noch der Patient waren gegenüber der Behandlung verblindet.

2 Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

In der ITT-Analyse für den Endpunkt Gesamtansprechrates wurden alle randomisierten Patienten mit Tumoransprechen berücksichtigt.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4 Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Tumoransprechen (Zeit bis zum Ansprechen)**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

Die Studie BRF113683 (BREAK-3) war nicht verblindet. Es handelt sich um eine offene (Open Label) Studie, deren Design in dieser Form mit den Zulassungsbehörden abgestimmt war. Weder der Prüfarzt noch der Patient waren gegenüber der Behandlung verblindet.

2 Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

In der ITT-Analyse für den Endpunkt Gesamtansprechrare wurden alle randomisierten Patienten mit Tumoransprechen berücksichtigt.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4 Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate und alle Einzelereignisse)

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

Die Studie BRF113683 (BREAK-3) war nicht verblindet. Es handelt sich um eine offene (Open Label) Studie, deren Design in dieser Form mit den Zulassungsbehörden abgestimmt war. Weder der Prüfarzt noch der Patient waren gegenüber der Behandlung verblindet.

2 Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung

angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

Die Analyse der unerwünschten Ereignisse in der Studie BRF113683 (BREAK-3) erfolgte für die „as treated“ Population. Die Patienten werden in Übereinstimmung mit der tatsächlich verabreichten Studienmedikation einer Behandlungsgruppe zugeordnet. In der Analyse berücksichtigt wurden alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten („Safety-Population“).

Vier Patienten der Dacarbazin-Behandlungsgruppe wurden bei der Analyse des Endpunktes nicht berücksichtigt, da sie keine Studienmedikation erhielten. In der Dabrafenib-Behandlungsgruppe wurden alle Patienten bei der Analyse des Endpunktes berücksichtigt. Die Frage nach der Umsetzung des ITT-Prinzips ist für den Endpunkt daher mit „Nein“ zu beantworten; die durchgeführte Analyse („as treated“ bzw. „Safety-Population“) entspricht gängiger Praxis.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4 Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse in der Studie BRF113683 (BREAK-3) wird als niedrig eingestuft, obwohl die Studie eine offene Studie war und das ITT-Prinzip nicht umgesetzt wurde. Die sehr unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile der beiden Wirkstoffe Dacarbazin und Dabrafenib erlauben auch bei Anwendung einer double-dummy Technik keine sichere Verblindung. Die Analyse aller Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkte wurde für die "as treated" Population durchgeführt, so dass eine Anwendung des ITT-Prinzips nicht angezeigt ist. Randomisierte Patienten in der Dacarbazin-Behandlungsgruppe, die nicht berücksichtigt wurden, sind beschrieben.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

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

Die Studie BRF113683 (BREAK-3) war nicht verblindet. Es handelt sich um eine offene (Open Label) Studie, deren Design in dieser Form mit den Zulassungsbehörden abgestimmt war. Weder der Prüfarzt noch der Patient waren gegenüber der Behandlung verblindet.

2 Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugewiesene Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder -wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu

definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

Die Analyse der unerwünschten Ereignisse in der Studie BRF113683 (BREAK-3) erfolgte für die „as treated“ Population. Die Patienten werden in Übereinstimmung mit der tatsächlich verabreichten Studienmedikation einer Behandlungsgruppe zugeordnet. In der Analyse berücksichtigt wurden alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten („Safety-Population“).

Vier Patienten der Dacarbazin-Behandlungsgruppe wurden bei der Analyse des Endpunktes nicht berücksichtigt, da sie keine Studienmedikation erhielten. In der Dabrafenib-Behandlungsgruppe wurden alle Patienten bei der Analyse des Endpunktes berücksichtigt. Die Frage nach der Umsetzung des ITT-Prinzips ist für den Endpunkt daher

mit „Nein“ zu beantworten; die durchgeführte Analyse („as treated“ bzw. „Safety-Population“) entspricht gängiger Praxis.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4 Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in der Studie BRF113683 (BREAK-3) wird als niedrig eingestuft, obwohl die Studie eine offene Studie war und das ITT-Prinzip nicht umgesetzt wurde. Die sehr unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile der beiden Wirkstoffe Dacarbazin und Dabrafenib erlauben auch bei Anwendung einer double-dummy Technik keine sichere Verblindung. Die Analyse aller Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkte wurde für die "as treated" Population durchgeführt, so dass eine Anwendung des ITT-Prinzips nicht angezeigt ist. Randomisierte Patienten in der Dacarbazin-Behandlungsgruppe, die nicht berücksichtigt wurden, sind beschrieben.

Endpunkt: Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

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

Die Studie BRF113683 (BREAK-3) war nicht verblindet. Es handelt sich um eine offene (Open Label) Studie, deren Design in dieser Form mit den Zulassungsbehörden abgestimmt war. Weder der Prüfarzt noch der Patient waren gegenüber der Behandlung verblindet.

2 Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte

Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

Die Analyse des Endpunktes Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse erfolgte für die „as treated“ Population. Die Patienten werden in Übereinstimmung mit der tatsächlich verabreichten Studienmedikation einer Behandlungsgruppe zugeordnet. In der Analyse berücksichtigt wurden alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten

hatten („Safety-Population“).

Vier Patienten der Dacarbazin-Behandlungsgruppe wurden bei der Analyse des Endpunktes nicht berücksichtigt, da sie keine Studienmedikation erhielten. In der Dabrafenib-Behandlungsgruppe wurden alle Patienten bei der Analyse des Endpunktes berücksichtigt. Die Frage nach der Umsetzung des ITT-Prinzips ist für den Endpunkt daher mit „Nein“ zu beantworten; die durchgeführte Analyse („as treated“ bzw. „Safety-Population“) entspricht gängiger Praxis.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4 Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen in der Studie BRF113683 (BREAK-3) wird als niedrig eingestuft, obwohl die Studie eine offene Studie war und das ITT-Prinzip nicht umgesetzt wurde. Die sehr unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile der beiden Wirkstoffe Dacarbazin und Dabrafenib erlauben auch bei Anwendung einer double-dummy Technik keine sichere Verblindung. Die Analyse aller Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkte wurde für die "as treated" Population durchgeführt, so dass eine Anwendung des ITT-Prinzips nicht angezeigt ist. Randomisierte Patienten in der Dacarbazin-Behandlungsgruppe, die nicht berücksichtigt wurden, sind beschrieben.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

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

Die Studie ist eine offene (open label) Phase III Studie. Weder der behandelte Arzt noch der Patient waren gegenüber der Studienmedikation verblindet.

2 Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

Die Analyse des Endpunkts EORTC QLQ-C30 erfolgte für die ITT-Population. Die Anzahl der randomisierten Patienten und der in der Analyse berücksichtigten ITT-Population weichen für jeden Erhebungszeitpunkt nach Screening voneinander ab. Die Abweichung ist >5%. Die nicht berücksichtigten Patienten und die Handhabung fehlender Werte sind nicht eindeutig beschrieben. Angaben zur Strategie für die Berücksichtigung der Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind nicht verfügbar.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4 Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie BRF113683 (BREAK-3) war eine offene (open label) Phase III. Die Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität/ EORTC QLQ-C30 sind möglicherweise verzerrt, da das ITT-Prinzip möglicherweise nicht adäquat umgesetzt wurde.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)

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

Die Studie ist eine offene (open label) Phase III Studie. Weder der behandelte Arzt noch der Patient waren gegenüber der Studienmedikation verblindet.

2 Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs,

Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

Die Analyse des Endpunkts EQ 5D erfolgte für die ITT-Population. Die Anzahl der randomisierten Patienten und der in der Analyse berücksichtigten ITT-Population weichen für jeden Erhebungszeitpunkt nach Screening voneinander ab. Die Abweichung ist >5%. Die nicht berücksichtigten Patienten und die Handhabung fehlender Werte sind nicht eindeutig beschrieben. Angaben zur Strategie für die Berücksichtigung der Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind nicht verfügbar.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4 Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie BRF113683 (BREAK-3) war eine offene (open label) Phase III. Die Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität/ EQ 5D sind möglicherweise verzerrt, da das ITT-Prinzip möglicherweise nicht adäquat umgesetzt wurde.

Tabelle 4-164 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Hersh 2012

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<u>Vollpublikation:</u> Hersh E, Del Vecchio M, Brown M et al. Phase 3, randomized, open label, multicenter trial of nab-paclitaxel (nab-P) vs dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with metastatic malignant melanoma. Pigment Cell Melanoma Research 2012; 25, 863	

Die Publikation Hersh 2012 wird im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich für die Korrelationsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus Daten zum progressionsfreien Überleben berücksichtigt. Das Verzerrungspotential wird daher lediglich auf Studienebene und für die beiden Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben, bestimmt.

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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:

Die Studie Hersh 2012 war eine offene, multizentrische, prospektive, Phase III Studie.

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:

Es sind keine Angaben zur Allokation, Randomisierung und Gruppenzuteilung für die Studie Hersh 2012 verfügbar. Allerdings ist die Studie als randomisierte Phase III Studie beschrieben.

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:

Nicht zutreffend

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:

Es sind keine Angaben zur Allokation, Randomisierung und Gruppenzuteilung für die Studie Hersh 2012 verfügbar. Allerdings ist die Studie als randomisierte Phase III Studie beschrieben.

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 Anhaltspunkte 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:

Nicht zutreffend

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

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:

Die Studie Hersh 2012 war eine offene, multizentrische, prospektive, Phase III Studie.

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie Hersh et al war eine offene, multizentrische, prospektive, Phase III Studie.

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:

- 1 erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
 - 2 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte erfolgte auf der Grundlage von verblindeten CT Bildern

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Progressionsfreies Überleben

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

Die Studie Hersh 2012 war eine offene, randomisierte Studie. Patienten und Behandler waren nicht verblindet. Die Erhebung des Endpunktes basierte auf einer verblindeten Auswertung von CT Scans, die im Abstand von 8 Wochen erhoben wurden.

2 Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-

Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

Der primäre Endpunkt progressionsfreies Überleben erfolgte für die ITT-Population. Es sind keine Angaben verfügbar bezüglich der Gesamtzahl der bei der Analyse berücksichtigten Patienten und der Handhabung von möglichen Protokollverletzer.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4 Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des Endpunktes basierte auf einer verblindeten Auswertung von CT Scans, die im Abstand von 8 Wochen erhoben wurden.

Endpunkt: Gesamtüberleben

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

Die Studie Hersh 2012 war eine offene, randomisierte Studie. Patienten und Behandler waren nicht verblindet. Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist keine Verblindung erforderlich, da eine Verblindung keinen Einfluss auf den Endpunkt hat.

2 Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurden die Ergebnisse einer Interimanalyse präsentiert.
Es sind keine weiteren Angaben verfügbar.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurden die Ergebnisse einer Interimanalyse präsentiert.
Es sind keine weiteren Angaben verfügbar.

4 Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Der verfügbare Abstract für die Studie Hersh 2012 enthält nur eine begrenzte Anzahl Informationen zur Studie. Die vorliegenden Informationen lassen jedoch nicht auf ein hohes Verzerrungspotential schließen.

Tabelle 4-165 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Long 2012 (BREAK-MB)

Studientitel: A Phase II Open-Label, Two-Cohort, Multicentre Study of GSK2118436 as a Single Agent in Treatment Naïve and Previously Treated Subjects with BRAF Mutation-Positive Metastatic Melanoma to the Brain (BREAK-MB)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<u>Clinical Study Report:</u> A Phase II Open-Label, Two-Cohort, Multicentre Study of GSK2118436 as a Single Agent in Treatment Naïve and Previously Treated Subjects with BRAF Mutation-Positive Metastatic Melanoma to the Brain (BREAK-MB)	BREAK-MB
<u>Vollpublikation:</u> Long GV, Trefzer U, Davies MA et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicenter, open label, phase 2 trial. Lancet Oncology 2012; 12, 1087-1095.	BREAK-MB
<u>Studienregister:</u> NCT 01266967 A Study of GSK2118436 in BRAF Mutant Metastatic Melanoma to the Brain (BEAK-MB)	BREAK-MB

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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:

Die Studie Long 2012 (BREAK-MB) war nicht verblindet. Es handelt sich um eine einarmige, offene (Open Label) Phase II Studie. Zum Einschluss in die Studie wurden

die Patienten in einem Interactive Voice Recognition System registriert. Bei Erreichen der präspezifizierten Patientenzahl in den jeweiligen Kohorten wurde die Rekrutierung in die Kohorte beendet.

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:

Nicht zutreffend.

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:

Zwei unterschiedlich charakterisierte Patientenpopulationen wurden parallel verfolgt und erhielten die gleiche Studienmedikation.

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:

Nicht zutreffend.

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 Anhaltspunkte 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:

Die Behandlungsgruppen waren charakterisiert, die wichtigsten Einflussgrößen sind dargestellt und es sind keine weiteren Einflussgrößen erkennbar, die zu einer Verzerrung

beitragen könnten.

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

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:

Die Studie Long 2012 (BREAK-MB) war nicht verblindet. Es handelt sich um eine einarmige, offene (Open Label) Phase II Studie. Alle in die Studie aufgenommenen Patienten erhielten die gleiche Studienmedikation, für alle Patienten wurde die Studienmedikation einheitlich verabreicht. Es war kein aktiver Vergleichsarm oder Placebo-Vergleichsarm geplant.

Behandler bzw. Weiterbehandler

- ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie Long 2012 (BREAK-MB) war nicht verblindet. Es handelt sich um eine einarmige, offene (Open Label) Phase II Studie. Alle in die Studie aufgenommenen Patienten erhielten die gleiche Studienmedikation, für alle Patienten wurde die Studienmedikation einheitlich verabreicht. Es war kein aktiver Vergleichsarm oder Placebo-Vergleichsarm geplant.

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:

3 erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung

4 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer

Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie Long 2012 (BREAK-MB) war eine offene Phase II Studie in der beide Kohorten die gleiche Studienmedikation erhielten. Zum Einschluss in die Studie wurden die Patienten in einem Interactive Voice Recognition System registriert. Die Behandlungsgruppen waren charakterisiert, die wichtigsten Einflussgrößen sind dargestellt und es sind keine weiteren Einflussgrößen erkennbar, die zu einer Verzerrung beitragen könnten. Die Wirksamkeitseindpunkte wurden durch den Prüfarzt und zusätzlich durch einen unabhängigen Neuroradiologen analysiert.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Progressionsfreies Überleben

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

Die Studie Long 2012 (BREAK-MB) war nicht verblindet. Es handelt sich um eine offene (Open Label) Phase II Studie, bei der Dabrafenib in einheitlicher Form zwei unterschiedlichen Patientenpopulationen verabreicht wurde. Weder der Prüfarzt noch der Patient waren gegenüber der Behandlung verblindet. Der Wirksamkeitsendpunkt progressionsfreies Überleben wurde durch den Prüfarzt und zusätzlich durch einen unabhängigen Neuroradiologen analysiert.

2 Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

Die Analyse des Endpunktes PFS wurde getrennt für die präspezifisierten Subpopulationen mit V600E und V600K Mutation durchgeführt. In der Analyse berücksichtigt wurde die ATS (all treated subject) Population, alle Patienten erhielten die gleiche Studienmedikation. Das ITT-Prinzip ist daher nicht anzuwenden.

V600E Subpopulation

Dabrafenib: Randomisierte Patienten mit V600E Mutation, Kohorte A; n=74

Dabrafenib: Analysepopulation mit V600E Mutation, Kohorte A; n=74 (100%)

Dabrafenib: Randomisierte Patienten mit V600E Mutation, Kohorte B; n=65

Dabrafenib: Analysepopulation mit V600E Mutation, Kohorte B; n=65 (100%)

V600K Subpopulation

Dabrafenib: Randomisierte Patienten mit V600K Mutation, Kohorte A; n=15

Dabrafenib: Analysepopulation mit V600K Mutation, Kohorte A; n=15 (100%)

Dabrafenib: Randomisierte Patienten mit V600K Mutation, Kohorte B; n=18

Dabrafenib: Analysepopulation mit V600K Mutation, Kohorte B; n=18 (100%)

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4 Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie Long 2012 (BREAK-MB) war nicht verblindet. Es handelt sich um eine einarmige, offene (Open Label) Phase II Studie bei der eine einheitliche Dosierung Dabrafenib in zwei unterschiedlichen Patientenpopulationen untersucht wurde. Es wurden alle randomisierten Patienten in der Analyse des Endpunkts berücksichtigt. Der Wirksamkeitsendpunkt progressionsfreies Überleben wurde durch den Prüfarzt und zusätzlich verblindet durch einen unabhängigen Neuroradiologen analysiert.

Endpunkt: **Gesamtüberleben** **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

Die Studie Long 2012 (BREAK-MB) war nicht verblindet. Es handelt sich um eine einarmige, offene (Open Label) Phase II Studie bei der eine einheitliche Dosierung Dabrafenib in zwei unterschiedlichen Patientenpopulationen untersucht wurde. Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist keine Verblindung erforderlich, da eine Verblindung ohne Einfluss auf den Endpunkt ist.

2 Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

Die Analyse des sekundären Endpunktes Gesamtüberleben wurde getrennt für die präspezifizierten Subpopulationen mit V600E und V600K Mutation durchgeführt. In der Analyse berücksichtigt wurden alle randomisierten Patienten. Die Patienten in den beiden analysierten Kohorten erhielten die gleiche Studienmedikation.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4 Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie Long 2012 (BREAK-MB) war nicht verblindet. Es handelt sich um eine einarmige, offene (Open Label) Phase II Studie bei der eine einheitliche Dosierung Dabrafenib in zwei unterschiedlichen Patientenpopulationen untersucht wurde. Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist keine Verblindung erforderlich, da eine Verblindung ohne Einfluss auf den Endpunkt ist.

Endpunkt: Tumoransprechen (intrakranielle Ansprechrate, OIRR)

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

Die Studie Long 2012 (BREAK-MB) war nicht verblindet. Es handelt sich um eine offene (Open Label) Phase II Studie, bei der Dabrafenib in einheitlicher Form zwei unterschiedlichen Patientenpopulationen verabreicht wurde. Weder der Prüfarzt noch der Patient waren gegenüber der Behandlung verblindet. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt intrakranielle Ansprechrates wurde durch den Prüfarzt und zusätzlich verblindet durch einen unabhängigen Neuroradiologen analysiert.

2 Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

In der Analyse für den primären Endpunkt Tumoransprechen (intrakranielle Ansprechrates in der primären Studienpopulation mit V600E Mutation) der offenen Phase II Studie Long 2012 (BREAK-MB) wurden alle in die Studie randomisierten Patienten berücksichtigt.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4 Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja neinAngaben 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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt intrakranielle Ansprechrate in der offenen (open label) Phase II Long 2012 (BREAK-MB) wird mit niedrig eingestuft. In der Analyse des Endpunkts wurden alle, in die Studie aufgenommenen Patienten berücksichtigt, alle Patienten erhielten die gleiche Studienmedikation. Der Wirksamkeitsendpunkt wurde durch den Prüfarzt und zusätzlich verblindet durch einen unabhängigen Neuroradiologen analysiert.

Endpunkt: Tumoransprechen (Gesamtansprechrage, ORR)**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

Die Studie Long 2012 (BREAK-MB) war nicht verblindet. Es handelt sich um eine offene (Open Label) Phase II Studie, bei der Dabrafenib in einheitlicher Form zwei unterschiedlichen Patientenpopulationen verabreicht wurde. Weder der Prüfarzt noch der Patient waren gegenüber der Behandlung verblindet. Der Wirksamkeitsendpunkt Gesamtansprechrate wurde durch den Prüfarzt und zusätzlich verblindet durch einer unabhängigen Neuroradiologen analysiert.

2 Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

In der Analyse für den Endpunkt Gesamtansprechrate in der offenen Phase II Studie Long 2012 (BREAK-MB) wurden alle, in die Studie randomisierten Patienten berücksichtigt.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4 Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtansprechraten in der offenen (open label) Phase II Long 2012 (BREAK-MB) wird mit niedrig eingestuft. In der Analyse des Endpunkts wurden alle, in die Studie aufgenommenen Patienten berücksichtigt, alle Patienten erhielten die gleiche Studienmedikation. Der Wirksamkeitsendpunkt Tumoran sprechen (Gesamtansprechraten) wurde durch den Prüfarzt und zusätzlich verblindet durch einen unabhängigen Neuroradiologen analysiert.

Endpunkt: Tumoran sprechen (Ansprechdauer)

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

Die Studie Long 2012 (BREAK-MB) war nicht verblindet. Es handelt sich um eine offene (Open Label) Phase II Studie, bei der Dabrafenib in einheitlicher Form zwei unterschiedlichen Patientenkohorten verabreicht wurde. Weder der Prüfarzt noch der Patient waren gegenüber der Behandlung verblindet. Der Wirksamkeitsendpunkt Tumoransprechen (Ansprechdauer) wurde durch den Prüfarzt und zusätzlich durch einen unabhängigen Neuroradiologen analysiert.

2 Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

In der Analyse für den Endpunkt Ansprechdauer in der offen Phase II Studie Long 2012 (BREAK-MB) wurden alle in die Studie randomisierten Patienten mit Ansprechen berücksichtigt.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4 Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Tumoransprechen (Ansprechdauer) in der offenen (open label) Phase II Studie Long 2012 (BREAK-MB) wird mit niedrig eingestuft. Es wurden alle in die Studie randomisierten Patienten mit Ansprechen berücksichtigt. Der Wirksamkeitsendpunkt Tumoransprechen (Ansprechdauer) wurde durch den Prüfarzt und zusätzlich verblindet durch einen unabhängigen Neuroradiologen analysiert

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

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

Die Studie Long 2012 (BREAK-MB) war nicht verblindet. Es handelt sich um eine offene (Open Label) Phase II Studie, bei der Dabrafenib in einheitlicher Form zwei unterschiedlichen Patientenpopulationen verabreicht wurde. Weder der Prüfarzt noch der Patient waren gegenüber der Behandlung verblindet.

2 Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

Die Analyse des Endpunktes erfolgte für die „as treated“ Population. Die Patienten werden in Übereinstimmung mit der tatsächlich verabreichten Studienmedikation einer Behandlungsgruppe zugeordnet. In der Analyse berücksichtigt wurden alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten („Safety-Population“).
.Die Frage nach der Umsetzung des ITT-Prinzips ist für den Endpunkt daher mit „Nein“ zu beantworten; die durchgeführte Analyse („as treated“ bzw. „Safety-Population“) entspricht gängiger Praxis.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4 Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

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

Die Studie Long 2012 (BREAK-MB) war nicht verblindet. Es handelt sich um eine offene (Open Label) Phase II Studie, bei der Dabrafenib in einheitlicher Form zwei unterschiedlichen Patientenpopulationen verabreicht wurde. Weder der Prüfarzt noch der Patient waren gegenüber der Behandlung verblindet.

2 Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

Die Analyse des Endpunktes erfolgte für die “as treated“ Population. Die Patienten werden in Übereinstimmung mit der tatsächlich verabreichten Studienmedikation einer Behandlungsgruppe zugeordnet. In der Analyse berücksichtigt wurden alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten („Safety-Population“).
.Die Frage nach der Umsetzung des ITT-Prinzips ist für den Endpunkt daher mit „Nein“ zu beantworten; die durchgeführte Analyse („as treated“ bzw. „Safety-Population“) entspricht gängiger Praxis.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4 Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen**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

Die Studie Long 2012 (BREAK-MB) war nicht verblindet. Es handelt sich um eine offene (Open Label) Phase II Studie, bei der Dabrafenib in einheitlicher Form zwei unterschiedlichen Patientenpopulationen verabreicht wurde. Weder der Prüfarzt noch der Patient waren gegenüber der Behandlung verblindet.

2 Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

Die Analyse des Endpunktes erfolgte für die “as treated“ Population. Die Patienten werden in Übereinstimmung mit der tatsächlich verabreichten Studienmedikation einer Behandlungsgruppe zugeordnet. In der Analyse berücksichtigt wurden alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten („Safety-Population“).
.Die Frage nach der Umsetzung des ITT-Prinzips ist für den Endpunkt daher mit „Nein“ zu beantworten; die durchgeführte Analyse („as treated“ bzw. „Safety-Population“) entspricht gängiger Praxis.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4 Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-166 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Chapman 2011 (BRIM-3)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<u>Vollpublikation:</u> Chapman PB, Hauschild A, Robert C et al. Improved survival with Vemurafenib in melanoma with BRAF V600E Mutation. N Engl J Med 2011; 364, 2507 – 2516.	Chapman 2011 (BRIM-3)
<u>Nutzenbewertung nach § 35a SGB:</u> Vemurafenib (Zelboraf®). Modul 4A. 17. Februar 2012	Chapman 2011 (BRIM-3)

Die Publikation Chapman 2011 (BRIM-3) wird im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich für die Korrelationsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus Daten zum progressionsfreien Überleben berücksichtigt. Das Verzerrungspotential wird daher lediglich auf Studienebene und für die beiden Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben, bestimmt.

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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:

Die Studie Chapman 2011 (BRIM-3) war eine offene, randomisierte, multizentrische Phase III Studie.

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:

Nicht zutreffend

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 kodierte 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:

Die Randomisierung erfolgte zentral mittels eines interaktiven Spracherkennungssystems (IVRS).

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 Anhaltspunkte 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:

Nicht zutreffend.

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

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:

Die Studie Chapman 2011 (BRIM-3) war eine offene, randomisierte, multizentrische Studie. Patienten und Behandler waren nicht verblindet. Die unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile zwischen beiden Wirkstoffen machten eine Verblindung obsolet.

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie Chapman 2011 (BRIM-3) war eine offene, randomisierte, multizentrische Studie. Patienten und Behandler waren nicht verblindet. Die unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile zwischen beiden Wirkstoffen machten eine Verblindung obsolet.

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:
 - 5 *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
 - 6 *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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie Chapman 2011 (BRIM-3) war eine offene, randomisierte, multizentrische Studie.

Patienten und Behandler waren nicht verblindet. Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte zum Zeitpunkt der Interimanalyse erfolgte durch ein unabhängiges Datenreview-Komitee.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Progressionsfreies Überleben

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

Die Studie Chapman 2011 (BRIM-3) war eine offene, randomisierte, multizentrische Studie. Patienten und Behandler waren nicht verblindet. Die unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile zwischen beiden Wirkstoffen machten eine Verblindung obsolet.

2 Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei

einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

Die Abweichung zwischen den in die beiden Behandlungsarme randomisierten Patienten und in der Analyse berücksichtigte ITT-Population ist >10%. Die Abweichung für den Vemurafenib-Behandlungsarm betrug 62 von 337 Patienten und für den Dacarbazin-Behandlungsarm 64 von 338 Patienten. Dieser Unterschied kann dadurch begründet werden, dass die Voraussetzungen für die Analyse zum Zeitpunkt des Datenschnitts zur vorzeitigen Beendigung der Studie aufgrund außerordentlicher Wirksamkeit gegeben waren. Daher ist die Umsetzung des ITT-Prinzips möglicherweise verzerrt.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4 Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie Chapman 2011 (BRIM-3) war eine offene, randomisierte, multizentrische Studie. Patienten und Behandler waren nicht verblindet. Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte zum

Zeitpunkt der Interimanalyse erfolgte durch ein unabhängiges Datenreview-Komitee. Der Endpunkt ist möglicherweise verzerrt, da kein verblindetes Verfahren für die Endpunkterheber (z.B. adjudication board) durchgeführt wurde (Hintergrund ist, dass das progressionsfreie Überleben ursprünglich ein sekundärer Endpunkt der Studie war

Endpunkt: Gesamtüberleben (klinischer Datenschnitt zum 30. Dez. 2010, ohne Crossover)

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

Die Studie Chapman 2012 (BRIM-3) war eine offene, randomisierte Studie. Patienten und Behandler waren nicht verblindet. Das unterschiedliche Nebenwirkungsprofil zwischen beiden Wirkstoffen machte eine Verblindung obsolet. Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist keine Verblindung erforderlich, da eine Verblindung keinen Einfluss auf den Endpunkt hat.

2 Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei

einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

In der ITT-Analyse zum klinischen Datenschnitt am 30. Dezember 2010 wurden alle randomisierten Patienten in beiden Behandlungsgruppen berücksichtigt. Im Vemurafenib-Behandlungsarm wurden 336 von 337 Patienten (>99%) berücksichtigt, im Dacarbazin-Behandlungsarm wurden 336 von 338 (>99%) berücksichtigt. Die Analyse berücksichtigte alle Patienten, die mindestens 2 Wochen vor Datenschnitt in die Studie randomisiert worden waren.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4 Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben zum 30. Dezember 2010, dem Datum des klinischen Datenschnitts wird als niedrig eingestuft. Die Analyse erfolgte für die ITT-Population und es wurden >99% der randomisierten Patienten in der Analyse

berücksichtigt. Der Datenschnitt vom 30. Dezember 2010 entsprach dem Datum für die geplante Interim Analyse. Aufgrund der überzeugenden Ergebnisse der Interim-Analyse zu diesem Zeitpunkt empfahl das DSMB die vorzeitige Beendigung der Studien und für alle Patienten im Dacarbazin-Behandlungsarm die Möglichkeit, die Behandlung mit Vemurafenib fortzusetzen (Crossover). In der Analyse zum 30. Dezember 2010 wurden keine Crossover Patienten berücksichtigt, da bis zu diesem Zeitpunkt kein Crossover stattgefunden hatte. Die von Chapman et al publizierten Ergebnisse entsprechen dem Datenschnitt vom 30. Dezember. Alle weiteren Analysen zu späteren Zeitpunkten waren durch die Berücksichtigung von Crossover Patienten verzerrt.

Endpunkt: Gesamtüberleben (Datenschnitte zum 31. März 2011 und 3. Oktober 2011, mit Crossover)

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

Die Studie Chapman 2012 (BRIM-3) war eine offene, randomisierte Studie. Patienten und Behandler waren nicht verblindet. Das unterschiedliche Nebenwirkungsprofil zwischen beiden Wirkstoffen machte eine Verblindung obsolet. Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist keine Verblindung erforderlich, da eine Verblindung keinen Einfluss auf den Endpunkt hat.

2 Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs,

Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

In der ITT-Analyse zum Datenschnitt am 31. März 2011 wurden alle randomisierten Patienten in beiden Behandlungsgruppen berücksichtigt. Im Vemurafenib-Behandlungsarm wurden 337 von 337 Patienten (100%) berücksichtigt, im Dacarbazin-Behandlungsarm wurden 338 von 338 (100%) berücksichtigt. Die ITT-Analyse schloss 50 Patienten (15%) ein, die vom Dacarbazin-Behandlungsarm in den Vemurafenib-Behandlungsarm gewechselt waren.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4 Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Eine mögliche Verzerrung durch die Berücksichtigung von Crossover Patienten kann nicht ausgeschlossen werden.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Gesamtüberleben zum 31. März 2011, wird als hoch eingestuft. Die Analyse erfolgte für die ITT-Population und es wurden 100% der randomisierten Patienten in der Analyse berücksichtigt. Aufgrund der überzeugenden Ergebnisse der Interim-Analyse zum Datenschnitt vom 30. Dezember 2010 ermöglichte das DSMB Patienten im Dacarbazin-Behandlungsarm die Möglichkeit, die Behandlung mit Vemurafenib fortzusetzen (Crossover). In der Analyse zum 31. März 2011 waren 50 Crossover Patienten (15% aller in den Behandlungsarm randomisierten Patienten) berücksichtigt. Der Endpunkt Gesamtüberleben wird daher als möglicherweise verzerrt eingestuft. In einer weiteren, späteren Analyse vom 3. Oktober 2011 wurden 81 Cross-ver Patienten berücksichtigt, was 24% aller in den Dacarbazin-Behandlungsarm randomisierten Patienten entspricht.

Diese Interpretation ist in Übereinstimmung mit zwei kürzlich erschienenen Publikationen zur Auswirkung eines Cross-ver auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben in klinischen Studien. Auf der Basis einer Simulationsstudie folgern Zhang et al dass eine Crossover Rate von $\leq 50\%$, die Wahrscheinlichkeit einen Unterschied für den Endpunkt Gesamtüberleben zu detektieren, um 15% reduziert, unabhängig von der Überlebenszeit nach Krankheitsprogression. Für Crossover Raten $>50\%$ sind die Effekte größer. Die Autoren folgern aus ihren Ergebnissen, dass ein Crossover eine wesentliche, zu berücksichtigende Co-Variable bei Untersuchungen zur Gesamtmortalität ist. Morden et al kommen ebenfalls zu dem Schluss, dass bei ITT-Analysen mit einem hohen Anteil an Crossover Patienten, der eigentliche Behandlungseffekt unterschätzt wird.

Endpunkt: Tumoransprechen (Gesamtansprechrage)

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

Die Studie Chapman 2012 (BRIM-3) war eine offene, randomisierte Studie. Patienten und Behandler waren nicht verblindet. Das unterschiedliche Nebenwirkungsprofil zwischen beiden Wirkstoffen machte eine Verblindung obsolet

2 Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

In der ITT-Analyse für den Endpunkt Gesamtansprechrates wurden 219 von 336 Patienten im Vemurafenib-Behandlungsarm und 220 von 282 Patienten im Dacarbazin-Behandlungsarm berücksichtigt.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4 Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie Chapman 2012 (BRIM-3) war eine offene Studie, das Studienpersonal und die Patienten waren nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde möglicherweise nicht adäquat umgesetzt, da >5% der Patienten nicht bei der Analyse des Endpunktes berücksichtigt wurden.

Endpunkt: Tumoransprechen (Ansprechdauer)

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

Die Studie Chapman 2012 (BRIM-3) war eine offene, randomisierte Studie. Patienten und Behandler waren nicht verblindet. Das unterschiedliche Nebenwirkungsprofil zwischen beiden Wirkstoffen machte eine Verblindung obsolet.

2 Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeweilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu

definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

In der Analyse für den Endpunkt Ansprechdauer wurden 106 von 336 Patienten im Vemurafenib-Behandlungsarm und 12 von 282 Patienten im Dacarbazin-Behandlungsarm berücksichtigt. Die Analyse berücksichtigte die Responder Population.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4 Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie Chapman 2012 (BRIM-3) war eine offene Studie, das Studienpersonal und die

Patienten waren nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde für den Endpunkt Ansprechdauer möglicherweise nicht adäquat umgesetzt, da >5% der Patienten nicht bei der Analyse des Endpunktes berücksichtigt wurden.

Endpunkt: Tumoransprechen (Zeit bis zum Tumoransprechen)

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

Die Studie Chapman 2011 (BRIM-3) war eine offene, randomisierte Studie. Patienten und Behandler waren nicht verblindet. Das unterschiedliche Nebenwirkungsprofil zwischen beiden Wirkstoffen machte eine Verblindung obsolet.

2 Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“-)Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

In der Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum Tumoransprechen wurden 106 von 336 Patienten im Vemurafenib-Behandlungsarm und 12 von 282 Patienten im Dacarbazin-Behandlungsarm berücksichtigt. Die Analyse berücksichtigte die Responder Population.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4 Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie Chapman 2012 (BRIM-3) war eine offene Studie, das Studienpersonal und die Patienten waren nicht verblindet. Das ITT-Prinzip wurde für den Endpunkt Zeit bis zum Tumoransprechen möglicherweise nicht adäquat umgesetzt, da >5% der Patienten nicht bei der Analyse des Endpunktes berücksichtigt wurden.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate und alle Einzelereignisse)**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

Die Studie Chapman 2012 (BRIM-3) war eine offene, randomisierte Studie. Patienten und Behandler waren nicht verblindet. Das unterschiedliche Nebenwirkungsprofil zwischen beiden Wirkstoffen machte eine Verblindung obsolet.

2 Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

Die Analyse des Endpunktes erfolgte für die „as treated“ Population. Die Patienten werden in Übereinstimmung mit der tatsächlich verabreichten Studienmedikation einer Behandlungsgruppe zugeordnet. In der Analyse berücksichtigt wurden alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten („Safety-Population“). Die Frage nach der Umsetzung des ITT-Prinzips ist für den Endpunkt daher mit „Nein“ zu beantworten; die durchgeführte Analyse („as treated“ bzw. „Safety-Population“) entspricht gängiger Praxis.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4 Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse in der Studie Chapman 2012 (BRIM-3) wird als niedrig eingestuft, obwohl die Studie eine offene Studie war und das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt wurde. Die unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile der beiden Wirkstoffe Dacarbazin und Vemurafenib erlauben auch bei Anwendung einer double-dummy Technik keine sichere Verblindung. Die Analyse aller Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkte wurde für die „as treated“ Population durchgeführt, so dass eine Anwendung des ITT-Prinzips nicht angezeigt ist.

Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

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

Die Studie Chapman 2012 (BRIM-3) war eine offene, randomisierte Studie. Patienten und Behandler waren nicht verblindet. Das unterschiedliche Nebenwirkungsprofil zwischen beiden Wirkstoffen machte eine Verblindung obsolet

2 Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Die Analyse des Endpunktes erfolgte für die „as treated“ Population. Die Patienten werden in Übereinstimmung mit der tatsächlich verabreichten Studienmedikation einer Behandlungsgruppe zugeordnet. In der Analyse berücksichtigt wurden alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten („Safety-Population“). Die Frage nach der Umsetzung des ITT-Prinzips ist für den Endpunkt daher mit „Nein“ zu beantworten; die durchgeführte Analyse („as treated“ bzw. „Safety-Population“) entspricht gängiger Praxis.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4 Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in der Studie Chapman 2012 (BRIM-3) wird als niedrig eingestuft, obwohl die Studie eine offene Studie war und das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt wurde. Die unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile der beiden Wirkstoffe Dacarbazin und Vemurafenib erlauben auch bei Anwendung einer double-dummy Technik keine sichere Verblindung. Die Analyse aller Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkte wurde für die "as treated" Population durchgeführt, so dass eine Anwendung des ITT-Prinzips nicht angezeigt ist.

Endpunkt: Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

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

Die Studie Chapman 2012 (BRIM-3) war eine offene, randomisierte Studie. Patienten und Behandler waren nicht verblindet. Das unterschiedliche Nebenwirkungsprofil zwischen beiden Wirkstoffen machte eine Verblindung obsolet.

2 Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

Die Analyse des Endpunktes erfolgte für die „as treated“ Population. Die Patienten werden in Übereinstimmung mit der tatsächlich verabreichten Studienmedikation einer Behandlungsgruppe zugeordnet. In der Analyse berücksichtigt wurden alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten („Safety-Population“). Die Frage nach der Umsetzung des ITT-Prinzips ist für den Endpunkt daher mit „Nein“ zu beantworten; die durchgeführte Analyse („as treated“ bzw. „Safety-Population“) entspricht gängiger Praxis.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4 Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen in der Studie Chapman 2012 (BRIM-3) wird als niedrig eingestuft, obwohl die Studie eine offene Studie war und das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt wurde. Die unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile der beiden Wirkstoffe Dacarbazin und Vemurafenib erlauben auch bei Anwendung einer double-dummy Technik keine sichere Verblindung. Die Analyse aller Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkte wurde für die "as treated" Population durchgeführt, so dass eine Anwendung des ITT-Prinzips nicht angezeigt ist.

Tabelle 4-167 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie O'Day 2011

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<u>Vollpublikation:</u> O'Day S, Pavlick A, Loquai C et al. A randomised, phase II study of intetumumab, an anti- α v-integrin mAB, alone and with dacarbazine in stage IV melanoma. British Journal of Cancer 2011; 105, 346-352.	O'Day 2011

Die Publikation O'Day 2011 wird im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich für die Korrelationsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus Daten zum progressionsfreien Überleben berücksichtigt. Das Verzerrungspotential wird daher lediglich auf Studienebene und für die beiden Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben, bestimmt.

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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:

Die Studie O'Day 2011 war eine randomisierte, verblindete multizentrische Phase II Studie.

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:

Nicht zutreffend.

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 Anhaltspunkte 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:

Nicht zutreffend.

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

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:

Die Studie O'Day 2011 war eine randomisierte, verblindete multizentrische Phase II Studie.

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie O'Day et al war eine randomisierte, verblindete multizentrische Phase II Studie.

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:

7 erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung

8 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Progressionsfreies Überleben**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

Die Studie O'Day 2011 war eine randomisierte, verblindete multizentrische Phase II Studie.

2 Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Die Analyse des primären Endpunkts progressionsfreies Überleben erfolgte für die ITT-Population, es wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4 Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gesamtüberleben**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

Die Studie O'Day 2011 war eine randomisierte, verblindete multizentrische Phase II Studie. Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist keine Verblindung erforderlich, da eine Verblindung keinen Einfluss auf den Endpunkt hat.

2 Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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

Patientenanzahlen 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:

Die Analyse des sekundären Endpunkts Gesamtüberleben erfolgte für die ITT-Population, es wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt. Für den Dacarbazin + Placebo-Behandlungsarm (N=32) wurden möglicherweise auch 20 Patienten (62,5%) berücksichtigt, die in einen Crossover-Behandlungsarm mit Dacarbazin + Intetumumab oder Intetumumab wechselten und eine Zweitlinientherapie erhielten.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4 Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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:

Durch das Crossover Design ist der Endpunkt Gesamtüberleben in der Study O'Day 2011 möglicherweise verzerrt.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde für die ITT-Population analysiert, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Der Endpunkt ist jedoch möglicherweise relevant verzerrt. In der Analyse der ITT-Population des Dacarbazin + Placebo-Behandlungsarms wurden möglicherweise auch 20 von 32 Patienten (62,5%) berücksichtigt, die eine Zweitlinien-Therapie mit Intetumumab (n=3) oder Intetumumab + Dacarbazin (n=17) erhalten hatten, während alle Patienten im randomisierten Intetumumab + Dacarbazin-Behandlungsarm (n=32) nur eine Studienmedikation erhielten. Hieraus ergibt sich möglicherweise eine relevante Verzerrung der Ergebnisse, mit einer möglicherweise reduzierten Wahrscheinlichkeit einen Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen zu detektieren.

Diese Interpretation ist in Übereinstimmung mit zwei kürzlich erschienenen Publikationen zur Auswirkung eines Crossover auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben in klinischen Studien. Auf der Basis einer Simulationsstudie folgern Zhang et al dass eine Crossover Rate von $\leq 50\%$, die Wahrscheinlichkeit einen Unterschied für den Endpunkt Gesamtüberleben zu detektieren, um 15% reduziert, unabhängig von der Überlebenszeit nach Krankheitsprogression. Für Crossover Raten $>50\%$ sind die Effekte größer. Die Autoren folgern aus ihren Ergebnissen, dass ein Crossover eine wesentliche, zu berücksichtigende Co-Variable bei Untersuchungen zur Gesamtmortalität ist. Morden et al kommen ebenfalls zu dem Schluss, dass bei ITT-Analysen mit einem hohen Anteil an Crossover Patienten, der eigentliche Behandlungseffekt unterschätzt wird.

Tabelle 4-168 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Patel 2011

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Vollpublikation: Patel PM, Suci S, Mortier L et al. Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: Final results of a randomized phase III study (EORTC 18032). European Journal of Cancer 2011; 47, 1476 – 1483.	Patel 2011

Die Publikation Patel 2011 wird im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich für die Korrelationsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus Daten zum progressionsfreien Überleben berücksichtigt. Das Verzerrungspotential wird daher lediglich auf Studienebene und für die beiden Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben, bestimmt.

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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:

Die Studie Patel 2011 war eine randomisierte, offene multizentrische Phase III Studie.

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:

Nicht zutreffend.

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 kodierte 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 Anhaltspunkte 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:

Nicht zutreffend.

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

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:

Die Studie Patel 2011 war eine randomisierte, offene multizentrische Phase III Studie.

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie Patel et al war eine randomisierte, offene multizentrische Phase III Studie.

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:

- *9 erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *10 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Progressionsfreies Überleben

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

Die Studie Patel 2011 war eine randomisierte, offene multizentrische Phase III Studie.

2 Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Die Analyse des sekundären Endpunkts progressionsfreies Überleben erfolgte für die ITT-Population, es wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4 Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen*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:

Es sind keine Angaben verfügbar ob in der offenen Studie Patel 2011 eine verblindete Analyse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben erfolgte.

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie Patel 2011 war eine randomisierte, offene multizentrische Phase III Studie. Die Publikation erlaubt keine sichere Aussage, ob die Analyse des Endpunktes progressionsfreies Überleben verblindet erfolgte. Der Endpunkt progressionsfreies Überleben ist möglicherweise verzerrt.

Endpunkt: Gesamtüberleben**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

Die Studie Patel 2011 war eine randomisierte, offene multizentrische Phase III Studie. Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist keine Verblindung erforderlich, da eine Verblindung keinen Einfluss auf den Endpunkt hat.

2 Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

Die Analyse des sekundären Endpunkts Gesamtüberleben erfolgte für die ITT-Population, es wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4 Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-169 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Robert 2011

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
<u>Vollpublikation:</u> Robert C, Thomas L, Bondarenko I et al. Ipilimumab plus Dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med 2011; 364, 2517-2526.	Robert 2011

Die Publikation Robert 2011 wird im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich für die Korrelationsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus Daten zum progressionsfreien Überleben berücksichtigt. Das Verzerrungspotential wird daher lediglich auf Studienebene und für die beiden Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben, bestimmt.

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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:

Die Studie Robert 2011 war eine randomisierte, doppel-blinde multizentrische Phase III Studie.

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:

Nicht zutreffend.

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 kodierte 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 Anhaltspunkte 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:

Nicht zutreffend.

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

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:

Die Studie Robert 2011 war eine randomisierte, doppel-blinde multizentrische Phase III Studie.

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie Robert et al war eine randomisierte, doppel-blinde multizentrische Phase III Studie.

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:
11erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
12Fallzahladjustierung 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Progressionsfreies Überleben

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

Die Studie Robert 2011 war eine randomisierte, doppel-blinde multizentrische Phase III Studie.

2 Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

Die Analyse des sekundären Endpunkts progressionsfreies Überleben erfolgte für die ITT-Population, es wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4 Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie Robert 2011 war eine randomisierte, doppel-blinde multizentrische Phase III Studie. Die Analyse des sekundären Endpunktes progressionsfreies Überlebens erfolgte für die ITT-Population, es wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt.

Endpunkt: **Gesamtüberleben** **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

Die Studie Robert 2011 war eine randomisierte, doppel-blinde multizentrische Phase III Studie. Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist keine Verblindung erforderlich, da eine Verblindung keinen Einfluss auf den Endpunkt hat.

2 Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

Die Analyse des primären Endpunkts Gesamtüberleben erfolgte für die ITT-Population, es wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4 Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-170 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Kefford 2010

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
<u>Vollpublikation:</u> Kefford RF, Clingan PR, Brady B et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of high-dose bosentan in patients with stage IV metastatic melanoma receiving first line dacarbazine chemotherapy. Molecular Cancer 2010; 9, 69-77.	Kefford 2010

Die Publikation Kefford 2010 wird im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich für die Korrelationsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus Daten zum progressionsfreien Überleben berücksichtigt. Das Verzerrungspotential wird daher lediglich auf Studienebene und für die beiden Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben, bestimmt.

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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:

Die Studie Kefford 2010 war eine doppel-blinde, randomisierte, placebo-kontrollierte, multizentrische Phase II Studie.

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:

Nicht zutreffend

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 kodierte 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 Anhaltspunkte 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:

Nicht zutreffend

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

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:

Die Studie Kefford 2010 war eine doppel-blinde, randomisierte, placebo-kontrollierte, multizentrische Phase II Studie.

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie Kefford 2010 war eine doppel-blinde, randomisierte, placebo-kontrollierte, multizentrische Phase II Studie.

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:

13erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung

14Fallzahladjustierung 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Progressionsfreies Überleben

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

Die Studie Kefford 2010 war eine doppel-blinde, randomisierte, placebo-kontrollierte, multizentrische Phase II Studie.

2 Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Die Analyse des sekundären Endpunktes progressionsfreies Überleben erfolgte für >95% der Patienten.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4 Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gesamtüberleben **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

Die Studie Kefford 2010 war eine doppel-blinde, randomisierte, placebo-kontrollierte, multizentrische Phase II Studie. Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist keine Verblindung erforderlich, da eine Verblindung keinen Einfluss auf den Endpunkt hat.

2 Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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

Patientenanzahlen 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:

Die Analyse des sekundären Endpunktes Gesamtüberleben erfolgte für >95% der Patienten.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4 Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-171 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie McDermott 2008

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
<u>Vollpublikation:</u> McDermott DF, Sosman JA, Gonzalez R et al. Double-blind randomized Phase II study of the combination of Sorafenib and Dacarbazin in patients with advanced melanoma: a report from the 11715 study group. Journal of Clinical Oncology 2008; 26, 2178 – 2185.	McDermott 2008

Die Publikation McDermott 2008 wird im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich für die Korrelationsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus Daten zum progressionsfreien Überleben berücksichtigt. Das Verzerrungspotential wird daher lediglich auf Studienebene bestimmt und für die beiden Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben.

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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:

Die Studie McDermott 2008 war eine doppel-blinde, randomisierte, placebo-kontrollierte, multizentrische Phase II Studie.

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:

Nicht zutreffend

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 kodierte 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 Anhaltspunkte 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:

Nicht zutreffend

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

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:

Die Studie McDermott 2008 war eine doppel-blinde, randomisierte, placebo-kontrollierte, multizentrische Phase II Studie.

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie McDermott 2008 war eine doppel-blinde, randomisierte, placebo-kontrollierte, multizentrische Phase II Studie.

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:

15erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung

16Fallzahladjustierung 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Progressionsfreies Überleben

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

Die Studie McDermott 2008 war eine doppel-blinde, randomisierte, placebo-kontrollierte, multizentrische Phase II Studie.

2 Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

In der Analyse des primären Endpunktes progressionsfreies Überleben wurde alle randomisierten Patienten berücksichtigt.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4 Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gesamtüberleben **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

Die Studie McDermott 2008 war eine doppel-blinde, randomisierte, placebo-kontrollierte, multizentrische Phase II Studie. Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist keine Verblindung erforderlich, da eine Verblindung keinen Einfluss auf den Endpunkt hat.

2 Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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

Patientenanzahlen 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:

In der Analyse des sekundären Endpunktes Gesamtüberleben wurde alle randomisierten Patienten berücksichtigt.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4 Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-172 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Bedikian 2006

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
<u>Vollpublikation:</u> Bedikian AY, Millward M, Pehamberger H et al. Bcl-2 Antisense (oblimersen sodium) plus Dacarbazine in patients with advanced melanoma: The oblimersen melanoma study group. Journal of Clinical Oncology 2006; 24, 4738 - 4745.	Bedikian 2006

Die Publikation Bedikian 2006 wird im Rahmen der Nutzenbewertung ausschließlich für die Korrelationsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus Daten zum progressionsfreien Überleben berücksichtigt. Das Verzerrungspotential wird daher lediglich auf Studienebene und für die beiden Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben, bestimmt.

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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:

Die Studie Bedikian 2006 war eine randomisierte, kontrollierte klinische Studie.

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:

Nicht zutreffend

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 kodierte 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:

Die Randomisierung erfolgte zentral.

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 Anhaltspunkte 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:

Nicht zutreffend

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

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:

Die Studie Bedikian 2006 war eine randomisierte, kontrollierte klinische Studie. Die Studie ist nicht eindeutig als offene oder verblindete Studie definiert. Aus der Beschreibung der Studienmedikation und dem Fehlen einer Oblimersen Placebobehandlung kann

möglicherweise geschlossen werden, dass die Studie eine offene Studie war, bei der Patienten, Behandler und Weiterbehandler nicht verblindet waren.

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie Bedikian 2006 war eine randomisierte, kontrollierte klinische Studie. Die Studie ist nicht eindeutig als offene oder verblindete Studie definiert. Aus der Beschreibung der Studienmedikation und dem Fehlen einer Oblimersen Placebobehandlung kann möglicherweise geschlossen werden, dass die Studie eine offene Studie war, bei der Patienten, Behandler und Weiterbehandler nicht verblindet waren.

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:
17erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
18Fallzahladjustierung 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Aus den Angaben zur Studienmedikation kann möglicherweise geschlossen werden, dass die

Studie Bedikian 2006 eine offene, randomisierte und kontrollierte Studie war. Die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte erfolgte verblindet durch ein unabhängiges und verblindetes Review-Komitee.

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Progressionsfreies Überleben

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

Die Studie Bedikian 2006 war eine möglicherweise offene, randomisierte, kontrollierte klinische Studie. Die Auswertung des Wirksamkeitsendpunktes progressionsfreies Überleben erfolgte verblindet durch ein unabhängiges Review-Komitee.

2 Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung

angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Patientenanzahlen 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:

Die Analyse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben erfolgte für die ITT-Population, die alle randomisierten Patienten berücksichtigte.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4 Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verzerrung des Endpunktes progressionsfreies Überleben in der Studie Bedikian 2006 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Die Analyse erfolgte für die ITT-Population, die alle randomisierten Patienten berücksichtigte. Die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte erfolgte verblindet durch ein unabhängiges Review-Komitee.

Endpunkt: Gesamtüberleben**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

Die Studie Bedikian 2006 war eine randomisierte, kontrollierte klinische Studie. Für den primären Endpunkt Gesamtüberleben ist keine Verblindung erforderlich, da eine Verblindung keinen Einfluss auf den Endpunkt hat.

2 Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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:

Die Analyse für den primären Endpunkt Gesamtüberleben erfolgte für die ITT-Population, die alle randomisierten Patienten berücksichtigte.

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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4 Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verzerrung des primären Endpunkts Gesamtüberleben in der Studie Bedikian 2006 kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Die Analyse erfolgte für die ITT-Population, die alle randomisierten Patienten berücksichtigte.