

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

Vemurafenib (Zelboraf[®])

Roche Pharma AG

Modul 4 A

*Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen
Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht
resezierbarem oder metastasiertem Melanom*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	11
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	12
4.2 Methodik.....	17
4.2.1 Fragestellung.....	17
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	18
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	21
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	21
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	21
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	22
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	23
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	24
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	27
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	27
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	28
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	32
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	33
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	34
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	37
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	38
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	39
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	39
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	39
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	40
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	42
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	42
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	43
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	43
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	55
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	56
4.3.1.3.1 Gesamtüberleben – RCT.....	57
4.3.1.3.2 Progressionsfreies Überleben – RCT.....	73
4.3.1.3.3 Tumoransprechen („beste Gesamtansprechrate“, „Ansprechdauer“, „Zeit bis zum Ansprechen“) – RCT.....	79
4.3.1.3.4 Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	87
4.3.1.3.5 FACT-M – RCT.....	103

4.3.1.3.6	Schmerz (visuelle Analogskala) – RCT	113
4.3.1.3.7	Subgruppenanalysen – RCT	118
4.3.1.3.8	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	141
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	143
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	143
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	143
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	143
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	144
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	144
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	146
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	147
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	147
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	147
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	148
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	148
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	149
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	149
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	149
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	164
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	164
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	172
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	174
4.3.2.3.3.1	Gesamtüberleben: mediane Überlebenszeit – weitere Untersuchungen	174
4.3.2.3.3.2	Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	176
4.3.2.3.3.3	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	186
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	187
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	188
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	188
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	190
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	193
4.4.4	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens....	193
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	194
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	194
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	194
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	195
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	195
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	196
4.7	Referenzliste.....	197

Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	203
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	205
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund	210
Anhang 4-D : Liste der abgebrochenen Studien	211
Anhang 4-E : Liste der laufenden Studien.....	212
Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT.....	215
Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	256

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Darstellung der Beleglage.....	26
Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	39
Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	40
Tabelle 4-4: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	42
Tabelle 4-5: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	43
Tabelle 4-6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	44
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
Tabelle 4-9: Baseline Charakteristika der Patienten in der Studie NO25026 (BRIM3)	47
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Tabelle 4-12: Operationalisierung des Endpunktes „Gesamtüberleben“	57
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-14: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-15: Ergebnisse der Extrapolation für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ analysiert als medianes Überleben (Daten ohne Zensierung der „cross-over“-Patienten).....	71
Tabelle 4-16: Operationalisierung des Endpunktes „progressionsfreies Überleben“	73
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „progressionsfreies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt „progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-19: Operationalisierung des Endpunktes „Tumoransprechen“ („beste Gesamtansprechrare“, „Anprechdauer“ und „Zeit bis zum Ansprechen“)	80
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Tumoransprechen“ („beste Gesamtansprechrare“, „Anprechdauer“ und „Zeit bis zum Ansprechen“) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ („beste Gesamtansprechrage“, „Anprechdauer“ und „Zeit bis zum Ansprechen“) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunktes „unerwünschte Ereignisse“	88
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-25: Todesfälle nach primärer Ursache in der Studie NO25026 (BRIM3) (gemäß MedDRA Kodierung).....	96
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – als häufig deklarierte unerwünschte Ereignisse gemäß der Fachinformation Dacarbazin	102
Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunktes „FACT-M“	104
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „FACT-M“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt „FACT-M“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunktes „Schmerz (visuelle Analogskala)“	113
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Schmerz (visuelle Analogskala) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	114
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz (visuelle Analogskala)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-33: Interaktionstests nach Subgruppen (Gesamtüberleben, außer Mutationsstatus) – Datenschnitt: 30. Dezember 2010	123
Tabelle 4-34: Interaktionstests nach Subgruppen (progressionsfreies Überleben, außer Mutationsstatus) – Datenschnitt: 30. Dezember 2010	134
Tabelle 4-35: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	144
Tabelle 4-36: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	144
Tabelle 4-37: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	145
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	145
Tabelle 4-39: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	146
Tabelle 4-40: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	148
Tabelle 4-41: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	148
Tabelle 4-42: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	149

Tabelle 4-43: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	151
Tabelle 4-44: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden	155
Tabelle 4-45: Prüfung der Studien mit patientenrelevanten Endpunkten auf Vergleichbarkeit und Relevanz für die Nutzenbewertung	156
Tabelle 4-46: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern.....	162
Tabelle 4-47: Studienpool	163
Tabelle 4-48: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	165
Tabelle 4-49: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	167
Tabelle 4-50: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	167
Tabelle 4-51: Baseline Charakteristika der Patienten in der Studie NP22657 (BRIM2).....	168
Tabelle 4-52: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	172
Tabelle 4-53: Anteil der eingeschlossenen Patienten an den gescreenten Patienten und Anteil der Patienten mit negativem BRAF-V600 Mutationstatus an den Screening failures insgesamt pro Studienzentrum	174
Tabelle 4-54: Operationalisierung von Gesamtüberleben: mediane Überlebenszeit.....	175
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Gesamtüberleben: mediane Überlebenszeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	176
Tabelle 4-56: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse	177
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	179
Tabelle 4-58: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	187
Tabelle 4-59: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	193
Tabelle 4-60: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens	194
Tabelle 4-61 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel	211
Tabelle 4-62 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel.....	213
Tabelle 4-63 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NO25026 (BRIM3)	216
Tabelle 4-64 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NP22657 (BRIM2).....	237
Tabelle 4-65 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>.....	257

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	41
Abbildung 2: Zeitliche Abfolge der Änderungen an der Phase III-Studie NO25026 (BRIM3) (global und auf Deutschland bezogen)	54
Abbildung 3: Therapiewechsel und Todesfälle der Patienten der Studie NO25026 (BRIM3) (Datenschnitt 30. Dezember 2010).....	64
Abbildung 4: Therapiewechsel und Todesfälle der Patienten der Studie NO25026 (BRIM3) (Datenschnitt 31. März 2011).....	65
Abbildung 5: Therapiewechsel und Todesfälle der Patienten der Studie NO25026 (BRIM3) (Datenschnitt 03. Oktober 2011)	66
Abbildung 6: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	72
Abbildung 7: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	79
Abbildung 8: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	87
Abbildung 9: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	103
Abbildung 10: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	112
Abbildung 11: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	118
Abbildung 12: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	160
Abbildung 13: Zentren und Patienteneinschluss in der Studie NP22657 (BRIM2)	173

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AMT	andere Melanomtherapie
b.i.d.	zweimal täglich
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BORR	best overall response rate (beste Gesamtansprechrate)
BRAF	rat fibrosarcoma Isoform B
BRIM	BRAF Inhibitor in melanoma
cm	Zentimeter
CO	Cross-over
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products
CR	complete response (komplettes Ansprechen)
CT	Computertomographie
cuSCC	cutaneous squamous cell carcinoma (kutanes Plattenepithelkarzinom)
d.h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DSMB	Data Safety Monitoring Board
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eCRF	electronic case report form (elektronischer Erhebungsbogen für Patientendaten)
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
etc.	et cetera
FACT-M	Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
i.v.	intravenös

ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee (unabhängiges Prüfkomitee)
ITT	intention to treat
IVRS	interactive voice recognition system
KI	Konfidenzintervall
LCL	lower confidence level (untere Grenze der Konfidenzintervalls)
LDH	Laktatdehydrogenase
LFT	liver function test
MBP	Micro-precipitated bulk powder
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
mg	Milligramm
mind.	mindestens
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunde
MTC	Mixed Treatment Comparison
NCI-CTCAE	National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events
OS	overall survival (Gesamtüberleben)
PD	progressive disease (Krankheitsprogression)
PFS	progression-free survival (progressionsfreies Überleben)
PIO	Physical Symptoms-Improvement Outcomes
PK	Pharmakokinetik
PP	per protocol
PR	partial response (teilweises Ansprechen)
QT	QT Intervall
QTc	korrigiertes QT Intervall
QTcB	korrigiertes QT Intervall nach der Formel von Bazett
QTcF	korrigiertes QT Intervall nach der Formel von Fridericia
RCT	Randomized Controlled Trial
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

SAP	Statistical Analysis Plan
SD	stable disease (stabile Erkrankung)
SGB	Sozialgesetzbuch
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
UCL	upper confidence level (obere Grenze der Konfidenzintervalls)
UE	unerwünschtes Ereignis
ULN	upper limit of normal
VAS	visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung (des G-BA)
vs.	versus
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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 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. 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 Vemurafenib als Monotherapie (*Intervention*) im Anwendungsgebiet BRAF-V600 Mutation positives nicht resezierbares oder metastasiertes Melanom bei erwachsenen Patienten (*Patientenpopulation*) basierend auf den Daten aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien (*Studientypen*) im Vergleich zu Dacarbazin (*zweckmäßige Vergleichstherapie*) ein Zusatznutzen unter Berücksichtigung des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) (*Mortalität*), der unerwünschten Ereignisse (*Morbidität*) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (*Lebensqualität*) (*patientenrelevante Endpunkte*) nachweisbar?

Datenquellen

Die Bewertung wurde auf Grundlage klinischer Studien vorgenommen. Hierzu wurden alle Studien zu Vemurafenib im vorliegenden Anwendungsgebiet gelistet, die an die Zulassungsbehörden übermittelt wurden bzw. für die Roche regulatorischer Sponsor beziehungsweise auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war. Ferner wurde eine Suche in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov/) (<http://www.clinicaltrials.gov/>), [EU clinical trials](https://www.clinicaltrialsregister.eu/) (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO, <http://apps.who.int/trialsearch/>), dem Roche-eigenen Register (<http://www.roche-trials.com/>) sowie der Studienergebnisdatenbank [clinicalstudyresults.org](http://www.clinicalstudyresults.org/) (<http://www.clinicalstudyresults.org/>) durchgeführt. Die Selektion der für diese Untersuchung relevanten Studien entsprechend der aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

- Patientenpopulation: Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit BRAF-V600 Mutation positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom
- Intervention: Einsatz des Wirkstoffes Vemurafenib
- Zweckmäßige Vergleichstherapie: Dacarbazin
- Erhebung patientenrelevanter Endpunkte
- Studientyp: randomisierte kontrollierte Studien (RCTs)
- Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar

Hinsichtlich der Studiendauer wurde keine Einschränkung vorgenommen. Der Studienbericht oder die Vollpublikation mussten in deutscher oder englischer Sprache vorliegen.

Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation wurden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

Während der Nutzenbewertung wurde folgende untergeordnete Fragestellung formuliert:

- Gibt es weitere klinische Studien, die die Unsicherheit des Schätzers zum medianen Überleben aus der Studie NO25026 (BRIM3) reduzieren helfen?

Zur Untersuchung dieser untergeordneten Fragestellung wurden die Einschlusskriterien, wie folgt, reduziert beziehungsweise die Ausschlusskriterien ergänzt:

Folgende oben genannte Einschlusskriterien wurden gestrichen:

- Zweckmäßige Vergleichstherapie: Dacarbazin
- Studientyp: randomisierte kontrollierte Studien (RCTs)

Zusätzlich zu den oben genannten Ausschlusskriterien, wurden laufende Studien ausgeschlossen, für welche noch keine Ergebnisse verfügbar sind. Auch wurden für diese untergeordnete Fragestellung randomisierte kontrollierte Studien ausgeschlossen, die bereits in vorherigen Abschnitten zur Nutzenbewertung herangezogen wurden. Des Weiteren mussten die Studien einer Reihe von Prüfkriterien genügen, um nicht ausgeschlossen zu werden.

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise erfolgte nach den Vorgaben zur Bewertung des Verzerrungspotenzials in den entsprechenden Dossierabschnitten.

Die besondere Situation der Studie NO25026 (BRIM3) (frühzeitige Beendigung aufgrund außerordentlicher Wirksamkeit) machte zusätzlich eine Bewertung der Robustheit des Endpunktes „Gesamtüberleben“, analysiert als medianes Überleben, notwendig. Diese Bewertung schließt zum einen eine Extrapolation des medianen Überlebens auf Basis der Hazard Ratio und dem medianen Überleben der Dacarbazinpatienten ein. Zum anderen wurde die Robustheit des medianen Überlebens aus der Studie NO25026 (BRIM3) mit den Daten zum medianen Überleben aus einer Studie mit niedrigerem Evidenzgrad NP22657 (BRIM2) untermauert. Dies wurde durch die Änderung der Ein- und Ausschlusskriterien (s.o.) zur Untersuchung dieser Fragestellung methodisch motiviert.

Zudem machten weitere Datenschnitte zu späteren Zeitpunkten und Änderungen des Studiendesigns (Cross-over) eine Bewertung notwendig, welcher Datenschnitt am geeignetsten zur (Zusatz-)Nutzendarstellung ist.

Zur Darstellung der Konsistenz der Therapieeffekte wurde auf Subgruppenanalysen auf Basis der Einzelstudien zurückgegriffen.

Die randomisierte kontrollierte Studie NO25026 (BRIM3) wurde gemäß der CONSORT Kriterien berichtet. Die nicht randomisierte, nicht vergleichende Interventionsstudie NP22657 (BRIM2) wurde nach dem TREND Statement berichtet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Studie NO25026 (BRIM3) randomisierte, offene Phase III-Studie

Diese Studie hat eine hohe Aussagekraft, da das studienbezogene Verzerrungspotenzial niedrig ist.

Gesamtüberleben (overall survival, OS)

Die Aussagekraft dieses Endpunktes ist hoch, da der Endpunkt ein niedriges Verzerrungspotenzial aufweist.

Vemurafenib verbessert das Gesamtüberleben im Vergleich zu Dacarbazin signifikant ($p < 0,0001$, Log-Rank Test).

Das Ausmaß der Verbesserung des Endpunktes „Gesamtüberleben“ gegenüber Dacarbazin lässt sich an den beiden Analysen dieses Endpunktes – Hazard Ratio und medianes Überleben – zeigen:

1. Die Hazard Ratio für die Mortalität im Vemurafenibarm verglichen mit den Patienten im Dacarbazinarm beträgt 0,37 (95% KI: 0,26; 0,55) (Datenschnitt 30. Dezember 2010).
2. Für den Datenschnitt vom 30. Dezember 2010 konnte das mediane Überleben der Vemurafenibpatienten auf 9,23 Monate (95% KI: 8,05; nicht erreicht) geschätzt werden. Das mediane Überleben der Dacarbazinpatienten zu diesem Zeitpunkt betrug 7,75 Monate (95% KI: 6,28; 10,28). Diese Ergebnisse haben die Einschränkung, dass das mediane Überleben zu diesem Zeitpunkt eine sehr konservative Schätzung ist, die zudem wegen der vielen Zensierungen noch wenig robust ist.

Das mediane Überleben für den Datenschnitt vom 03. Oktober 2011 beträgt 13,2 Monate (95% KI: 12; 15) (Dacarbazin: 9,9 Monate (95% KI: 9,1; 12,2); ohne Zensierung der „cross-over“-Patienten).

Der Behandlungseffekt zugunsten von Vemurafenib wurde über alle Subgruppen hinweg beobachtet.

Unerwünschte Ereignisse

Die Aussagekraft dieses Endpunktes ist hoch, da der Endpunkt ein niedriges Verzerrungspotenzial aufweist.

Die häufigsten bei der Anwendung von Vemurafenib berichteten Nebenwirkungen beinhalten Arthralgie, Abgeschlagenheit, Ausschlag, Lichtempfindlichkeitsreaktionen, Übelkeit, Alopezie und Pruritus. Kutane Plattenepithelkarzinome wurden sehr häufig berichtet. Wie hoch der genaue Anteil von kutanen Plattenepithelkarzinomen bzw. von Keratoakanthomen ist, wird aktuell in einer wissenschaftlichen Nachuntersuchung bestimmt.

Mit Ausnahme der Plattenepithelkarzinome der Haut, für welche gemäß Studienprotokoll der Schweregrad 3 vorgegeben war, war die Mehrheit der unerwünschten Ereignisse vom Schweregrad 1 oder 2 und führte nur selten zum Abbruch der Behandlung.

Die durch Vemurafenib verursachten unerwünschten Ereignisse werden als gut handhabbar eingeschätzt, denn über das Monitoring der Patienten und/oder eine Dosisreduktion bzw. Therapieunterbrechung war ein effektives Management der unerwünschten Ereignisse möglich.

Den gegenüber Dacarbazin häufiger auftretenden unerwünschten Ereignissen steht ein bisher durch therapeutische Maßnahmen nicht erreichter Überlebensvorteil für Patienten im Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“ gegenüber.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse sind vom Risk Managementplan erfasst. Des Weiteren gibt es unerwünschte Ereignisse, die unter einer Dacarbazintherapie häufiger auftreten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M, Schmerz (visuelle Analogskala))

Das Verzerrungspotenzial dieser Endpunkte ist „hoch“. Die Nachweise bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität haben keine Aussagekraft.

Studie NP22657 (BRIM2) nicht randomisierte, nicht vergleichende offene Phase II-Studie

Die Endpunkte „Gesamtüberleben“ und „unerwünschte Ereignisse“ sind sehr robust gegenüber verzerrungsanfälligen Studiendesigns. Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ bleibt eine wichtige Randbedingung zu erfüllen: der konsekutive Patienteneinschluss. Diese Randbedingung wird für die Studie NP22657 (BRIM2) begründet als erfüllt betrachtet.

Gesamtüberleben (overall survival, OS)

In der Studie NP22657 (BRIM2) erreichten die Patienten ein medianes Überleben von 15,9 Monaten (95% KI: 11,6; 18,3).

Unerwünschte Ereignisse

Alle Patienten in der Studie NP22657 (BRIM2) hatten mindestens ein unerwünschtes Ereignis unabhängig vom Schweregrad.

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse ($\geq 30\%$) waren Arthralgie (67%), Abgeschlagenheit (54%), Ausschlag (52%), Lichtempfindlichkeitsreaktionen (49%), Übelkeit (37%), Alopezie (36%), Pruritus (30%) und Hautpapillome (30%).

Die Mehrheit der Patienten (73%) hatte mindestens ein unerwünschtes Ereignis vom Schweregrad ≥ 3 , wobei bei 60% der Patienten ein Zusammenhang mit der Vemurafenibbehandlung gesehen wurde. Plattenepithelkarzinome der Haut waren gemäß Studienprotokoll als unerwünschtes Ereignis des Schweregrads 3 zu berichten

Die Rate der arzneimittelbedingten unerwünschten Ereignisse der Schweregrade 3 und 4 war bei Patienten ≥ 65 Jahre (76%) höher als bei Patienten < 65 Jahre (56%) und bei Frauen höher (65%) als bei Männern (57%).

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Im Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“ mit hohem *therapeutischen Bedarf* stellt die hochsignifikante Differenz für den primären Studienendpunkt „Gesamtüberleben“ im direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten (Zusatz-) Nutzens dar.

Die Wahrscheinlichkeit, dass Patienten von diesem Zusatznutzen profitieren, ist hoch (Wahrscheinlichkeit: Beleg).

Das Ausmaß des Zusatznutzens ist als erheblich anzusehen, da die Verlängerung der Überlebensdauer signifikant ist und eine relative Verminderung des Sterberisikos um 63% ($p < 0,0001$) gezeigt wurde.

Angesichts dieser Ergebnisse zum Gesamtüberleben kann man von einem Durchbruch in der Therapie des malignen Melanoms sprechen. Seitens der FDA wurde die Wirksamkeit dieses innovativen Therapieverfahrens sogar so hoch eingeschätzt, dass eine Anpassung der Kriterien für die Beendigung der Studie NO25025 (BRIM3) empfohlen wurde, um auch den Patienten im Dacarbazinearm schnellstmöglich eine Therapie mit Vemurafenib zukommen zu lassen.

Diese Ergebnisse unterstreichen zudem den hohen Stellenwert einer zielgerichteten Therapieoption, wie sie Vemurafenib mit der zielgerichteten Hemmung der onkogenen BRAF-Kinase darstellt. Vemurafenib leistet somit einen wesentlichen Beitrag zur personalisierten Medizin.

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.

Wissenschaftliche Fragestellung

Ist für Vemurafenib als Monotherapie (*Intervention*) im Anwendungsgebiet BRAF-V600 Mutation positives nicht resezierbares oder metastasiertes Melanom bei erwachsenen Patienten (*Patientenpopulation*) basierend auf den Daten aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien (*Studientypen*) im Vergleich zu Dacarbazin (*zweckmäßige Vergleichstherapie*) ein Zusatznutzen unter Berücksichtigung des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) (*Mortalität*), der unerwünschten Ereignisse (*Morbidität*) und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (*Lebensqualität*) (*patientenrelevante Endpunkte*) nachweisbar?

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

Patientenpopulation

Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit BRAF-V600 Mutation positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom

Intervention

Vemurafenib 240 mg Tabletten (Handelsname: Zelboraf®); zugelassene Dosis: 1920 mg täglich (960 mg, d.h. vier Tabletten à 240 mg, zweimal täglich [b.i.d.]). Gemäß Fachinformation sollte die Behandlung mit Vemurafenib bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten inakzeptabler Toxizitäten fortgeführt werden (1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Wahl des Wirkstoffes Dacarbazin als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde in der G-BA Beratung vom 26. August 2011 bestätigt (2).

Patientenrelevante Endpunkte (Dimensionen und Endpunkte)

- Mortalität (Gesamtüberleben (overall survival, OS))
- Morbidität (unerwünschte Ereignisse)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M, Schmerz (visuelle Analogskala))

Studientypen

- Randomisierte kontrollierte klinische Studien

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.

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

- Patientenpopulation: erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom,
 - Tierexperimentelle Studien gelten mit dieser Definition der Patientenpopulation als ausgeschlossen. Es wird kein gesondertes Ausschlusskriterium formuliert.
- Intervention: Einsatz des Wirkstoffes Vemurafenib,
- zweckmäßige Vergleichstherapie: Einsatz des Wirkstoffes Dacarbazin,
- patientenrelevante Endpunkte: Gesamtüberleben, unerwünschte Ereignisse und gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M, Schmerz (visuelle Analogskala)),
- Studientyp: randomisierte kontrollierte klinische Studien,
- Verfügbarkeit von Vollpublikationen oder Studienberichten.

Für die Nutzenbewertung werden nur Studienberichte und Vollpublikationen in deutscher oder englischer Sprache berücksichtigt.

Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

Hinsichtlich der Studiendauer wurde keine Einschränkung vorgenommen. Im Anwendungsgebiet nicht resezierbares oder metastasiertes Melanom ist die mediane Überlebenszeit nach Diagnosestellung bei Fernmetastasierung je nach Ausbreitung und Lokalisation mit wenigen Monaten trotz Behandlung sehr ungünstig (3). Daher ist eine Einschränkung des Untersuchungszeitraums nicht sinnvoll.

Einschlusskriterien	
E1	<p><i>Patientenpopulation:</i> Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit BRAF-V600 Mutation positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom</p> <p><u>Begründung:</u> Die im Einschlusskriterium E1 definierte Population entspricht der zugelassenen Population des Wirkstoffes Vemurafenib.</p>
E2	<p><i>Intervention:</i> Einsatz des Wirkstoffes Vemurafenib als Monotherapie</p> <p><u>Begründung:</u> Der im Einschlusskriterium E2 definierte Wirkstoff Vemurafenib ist der Wirkstoff, auf welchen sich die Bewertung in diesem Dossier bezieht.</p>
E3	<p><i>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</i> Dacarbazin</p> <p><u>Begründung:</u> 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“ (2)</p> <p>Allerdings ist vor den in Modul 3 3.1.1 genannten Hintergründen zu hinterfragen, inwieweit Dacarbazin als ethisch angemessener Vergleich im vorliegenden Fall gelten kann (vgl. Beratungsprotokoll (2)).</p>
E4	<p><i>Erhebung patientenrelevanter Endpunkte:</i></p> <p><u>Begründung:</u> Zur Darstellung des Zusatznutzens soll nach § 35 Abs. 1b Satz 5 SGB V, § 5 Abs. 2 Satz 3 Am-NutzenV und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 7 Abs. 2 Satz 3 VerFO des G-BA (4,5,6) auf patientenrelevante Zielgrößen in den Dimensionen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mortalität - Morbidität - Lebensqualität <p>Bezug genommen werden.</p>
E5	<p><i>Studientyp:</i></p> <p>randomisierte kontrollierte Studien (RCTs)</p> <p><u>Begründung:</u> ‚Randomisierten kontrollierten Studien und systematischen Übersichten von RCTs wird im Rahmen von Therapiestudien der höchste Evidenzgrad zugeordnet‘ (7) (Evidenzklassifizierung siehe 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 3 VerFO (6)).</p>
E6	<p><i>Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar:</i></p> <p><u>Begründung:</u> Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials einer Studie und damit der Festlegung der Ergebnissicherheit sind umfassende Informationen über die klinische Studie erforderlich. Dies ist nur durch einen Studienbericht oder eine Vollpublikation gewährleistet.</p>

Ausschlusskriterien	
A1	<i>Studienbericht oder Vollpublikation ist nicht in deutscher oder englischer Sprache verfügbar</i>
A2	<i>Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation</i>

Zur Beantwortung einer untergeordneten Fragestellung werden die Ein- und Ausschlusskriterien angepasst (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1).

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 Vemurafenib nicht erforderlich:

1. Die weltweit erste Zulassung für Vemurafenib wurde weniger als 12 Monate (FDA Zulassung am 17. August 2011) vor dem Zeitpunkt der Dossiereinreichung erteilt.
2. Zur Darstellung des (Zusatz-)Nutzens wurden keine indirekten Vergleiche herangezogen.

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.

Die Suche nach Hinweisen auf klinische Studien in via Internet öffentlich zugänglichen allgemeinen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken erfolgt separat in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (<http://www.clinicaltrials.gov/>), EU clinical trials (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO, <http://apps.who.int/trialsearch/>), dem Roche-eigenen Register (<http://www.roche-trials.com/>) sowie der Studienergebnisdatenbank [clinicalstudyresults.org](http://www.clinicalstudyresults.org) (<http://www.clinicalstudyresults.org/>).

Sprach- oder Jahreseinschränkungen werden nicht vorgenommen. Gesucht wird mit dem Handels-/bzw. Wirkstoffnamen sowie weiteren Bezeichnungen während der Wirkstoffentwicklung (PLX, PLX4032, RG7204, RO5185426, Vemurafenib und Zelboraf) ohne Einschränkung auf die Indikation.

Sicherheitshalber wird das Wirkstoffkürzel PLX des ursprünglich entwickelnden Unternehmens Plexxikon, welches keinen konkreten Wirkstoff, sondern die Entwicklungsprodukte dieses Unternehmens kennzeichnet, ebenfalls in die Suche aufgenommen.

Ausgangspunkt der Suche ist das Studienregister [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Es wird nach den oben genannten Wirkstoffbezeichnungen gesucht. Die als Resultat dargestellten Studien werden per Hand geprüft, ob sie bei Melanompatienten durchgeführt wurden. Mehrfachnennungen bei der Suche nach den verschiedenen Wirkstoffnamen werden zu einem Ergebnis zusammengefasst (Dublettentprüfung).

Die Studien, die durch die Suche in anderen oben genannten Studienregistern identifiziert werden, werden mit den in [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) identifizierten Studien abgeglichen. Abweichungen werden dem sich aus der Suche im Studienregister [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ergebenden Studienpool hinzugefügt.

Die detaillierte Suchstrategie findet sich in Anhang 4-B.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das

Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

In dem sich aus den Studien des pharmazeutischen Unternehmers und der Suche in den Studienregistern gemäß 4.2.3.3 ergebenden Studienpool (eine bibliographische Literaturrecherche zu Vemurafenib gemäß 4.2.3.2 ist nicht erforderlich) werden anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien von 2 Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. 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 Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Studienberichte und Vollpublikationen der Studien. Weitere Dokumente im Zulassungsprozess (z.B. Assessment Reports der Zulassungsbehörden) werden bei der Bewertung ebenfalls berücksichtigt.

Die Bewertung erfolgt in zwei Schritten: Datenextraktion und Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in den Studien (studienbezogen und endpunktspezifisch). Beide Schritte werden von 2 Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen und das Resultat anschließend verglichen. Etwaige Diskrepanzen bezüglich der Extraktion werden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

Bewertung des Verzerrungspotenzials

Das Verzerrungspotential der eingeschlossenen Studien wird bewertet. Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte werden untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wird jeder Endpunkt getrennt betrachtet. Dabei werden folgende Aspekte bewertet:

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat (ITT) Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Die Ergebnisse der Bewertung des Verzerrungspotentials werden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß der Allgemeinen Methoden des IQWiG Version 4.0 wird das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft (7). 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.

Abschließend wird unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte das Verzerrungspotenzial endpunktspezifisch als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft.

Zusammenfassung der Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Die Anforderungen zur Darstellung Beleglage sind:

Tabelle 4-1: Darstellung der Beleglage

	Anforderungen		
Aussage	Anzahl der Studien	Ergebnissicherheit	Effekt
Beleg	≥2	mehrheitlich hoch	„gleichgerichtet“
Hinweis	≥2	mehrheitlich mäßig	„gleichgerichtet“
	1	hoch	statistisch signifikant
Anhaltspunkt	≥2	mehrheitlich gering	„gleichgerichtet“
	1	mäßig	statistisch signifikant

Zudem kann auch eine einzige Studie für einen Nutzenbeleg genügen, wenn sie besondere Qualitätskriterien gemäß der „CPMP. Points to consider on application with: 1. meta-analyses; 2. one pivotal study“ (8) erfüllt (vgl. (7)).

Zur Ableitung der Beleglage für Vemurafenib wird diese in den Allgemeinen Methoden Version 4.0 beschriebene Verfahrensweise (inklusive der Ergänzung zum Nutzenbeleg anhand einer Studie) angewandt.

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.

Zur evidenzbasierten Darstellung der randomisierten kontrollierten Studie wird gemäß der CONSORT-Statements verfahren. Folgende Informationen werden dargestellt:

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

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.

- | | |
|--------------------------------|-----------------|
| - Randomisierung, Durchführung | Item 10 |
| - Verblindung | Items 11a, 11b |
| - Statistische Methoden | Items 12a, 12 b |
| - Patientenfluss | Items 13a, 13b |
| - Aufnahme/Rekrutierung | Items 14a, 14b |

Alle relevanten Informationen wurden in Anhang 4-F hinterlegt.

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 Studienpopulationen werden durch folgende demographische und krankheitsspezifische Daten beschrieben:

Patientencharakteristika

- Alter bei Randomisierung nach Altersklassen
- Geschlecht
- Rasse
- Krankheitsstadium
- Krankheitsschwere
- Laktatdehydrogenase-Wert (LDH) bei Randomisierung

- Zugehörigkeit zu einer geographischen Region
- Vorhandensein von Hirnmetastasen
- BRAF-V600 Mutationsstatus

Die Untersuchung der Patientencharakteristika Alter, Geschlecht und Rasse ist Standard in klinischen Studien und wird auch vom IQWiG in seinem Methodenpapier 4.0 gefordert (7).

Ein weiteres Patientencharakteristikum ist das Krankheitsstadium. Im Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“ ist das TNM (tumor-node-metastasis) Staging System des American Joint Committee on Cancer (AJCC) maßgeblich.

Die Krankheitsschwere wird bei Patienten mit „BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“ mittels des Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status bei Randomisierung gemessen (9).

Die Höhe des Laktatdehydrogenasespiegels (LDH) wurde als negativer prognostischer Faktor bei Melanomerkrankungen identifiziert (10).

Die geographische Region kann ein Risikofaktor für die Entstehung und den Verlauf der Melanomerkrankung sein (3).

Im Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“ stellen zudem Patienten mit Hirnmetastasen aufgrund des besonderen Krankheitsverlaufs eine zu untersuchende Subgruppe dar (11).

Weil der Wirkmechanismus von Vemurafenib hochspezifisch ist, müssen die Patienten vor der Vemurafenibbehandlung auf ihren BRAF-V600 Mutationsstatus getestet werden. Der BRAF-V600 Mutationsstatus ist daher ein weiteres relevantes Patientencharakteristikum.

Endpunkte

Zur Darstellung der 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 (4,5,6) auf patientenrelevante Zielgrößen in den Dimensionen:

- Mortalität
- Morbidität
- Lebensqualität

Bezug genommen werden.

Folgende Studienendpunkte werden als patientenrelevant für diese Nutzenbewertung eingestuft:

- *Gesamtüberleben (overall survival, OS) als Mortalitätskriterium*

Gesamtüberleben (overall survival, OS) wird in randomisierten klinischen Studien als Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod aus jeglicher Ursache operationalisiert. Somit stellt das Gesamtüberleben eine direkte Übertragung der Mortalität auf den Zeitraum klinischer Studien dar. 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“).

Der in den Vorgaben zu diesem Abschnitt genannte Endpunkt „Verkürzung der Krankheitsdauer“ spielt in der palliativen Situation im Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“ keine Rolle. Er wird nicht dargestellt. An die Stelle tritt der Endpunkt „Verlängerung des Überlebens“ repräsentiert durch das oben beschriebene Gesamtüberleben (overall survival, OS).

- *Progressionsfreies Überleben (progression free survival, PFS) als Morbiditätskriterium*

Das progressionsfreie Überleben ist definiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt einer Krankheitsprogression oder des Todes durch jegliche Ursache.

In der G-BA Beratung wurde das progressionsfreie Überleben diskutiert. ‚Der externe Sachverständige der Firma Roche stellt[e] nochmals den Hintergrund zusammen, vor welchem es zu der Änderung des Studienprotokolls [u.a. Aufnahme des Endpunktes "Progressionsfreies Überleben" als zweiten primären Endpunkt zu dem ursprünglichen primären Endpunkt "Gesamtüberleben"] kam, dar und schildert das aus Sicht des Kliniklers beeindruckende Therapieansprechen auf Vemurafenib, das von den betreffenden Patienten als eindrucksvoll und positiv erlebt wird. Daher sei auch das Therapieansprechen für die Patienten von großer Bedeutung und müsse entsprechend - in Assoziation mit PFS und OS - als patientenrelevanter Endpunkt gewertet werden.‘ (2). ‚Was die Erhebung des OS als Endpunkt beim metastasierten Melanom angehe [...] wurde im Zusammenhang mit der Studie für den BRAF-Kinase-Hemmstoff eines anderen pharmazeutischen Unternehmers von den Zulassungsbehörden der Verzicht auf den Endpunkt OS zugunsten des progressionsfreien Überlebens (Progression Free Survival, PFS) diskutiert.‘ (2).

Roche sieht daher das progressionsfreie Überleben als patientenrelevanten Endpunkt, da auch die Therapieentscheidung in der Onkologie von der Krankheitsprogression abhängig gemacht wird und das progressionsfreie Überleben häufig das Kriterium für die Trennung der Therapielinien in der Onkologie darstellt. Die optimale Behandlung der Erkrankung zu jedem Zeitpunkt ist als unmittelbar patientenrelevant anzusehen und wäre nach Auffassung von Roche im Zusammenhang mit der Morbidität zu diskutieren.

Eine vertiefende Diskussion dieses Themas geht über den Inhalt dieses Dossiers hinaus, da der Endpunkt „progressionsfreies Überleben“ nicht zum Nachweis des Zusatznutzens von Vemurafenib herangezogen wird (siehe Bewertung des Verzerrungspotenzials). Roche strebt jedoch eine gesonderte Diskussion mit dem G-BA an, wie Morbidität bei onkologischen Erkrankungen als primärer und patientenrelevanter Endpunkt gemessen werden kann und welche Rolle das progressionsfreie Überleben in diesem Zusammenhang spielt (vgl. dazu (12)).

- *Tumoransprechen als Morbiditätskriterium*

Das Tumoransprechen wird als nach den RECIST Kriterien ermitteltes, vollständiges oder teilweises Ansprechen des Tumors definiert.

Abweichend von der IQWiG Position (siehe (13)) sieht Roche den Endpunkt „Tumoransprechen“ als patientenrelevant im Sinne eines Morbiditätskriteriums an. Das Tumoransprechen könnte beispielsweise im Zusammenhang mit dem in den Vorgaben zu diesem Abschnitt genannten Endpunkt „Verbesserung des Gesundheitszustandes“ bei onkologischen Erkrankungen diskutiert werden. Hinsichtlich der Erhebung primärer und patientenrelevanter Morbiditätsendpunkte bei onkologischen Erkrankungen strebt Roche, wie oben beschrieben, eine gesonderte Diskussion mit dem G-BA an.

- *Unerwünschte Ereignisse als Morbiditätskriterium*

Unerwünschte Ereignisse (Definition nach ICH E2A (14)) können eine direkte Übertragung der Morbidität (Beschwerden und Komplikationen) auf in klinischen Studien messbare Endpunkte sein. Leichte Abweichungen eines Laborparameters, die vom Patienten nicht wahrgenommen werden, stellen nicht unbedingt ein patientenrelevantes Ereignis dar. Demgegenüber ist bei unerwünschten Ereignissen höherer Schweregrade (z.B. nach National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (Definition „schwerwiegend“ gemäß § 4 Abs. 13 AMG (15)) und unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen, jedoch unmittelbar von einer Patientenrelevanz auszugehen.

- *Lebensqualität der Patienten als Lebensqualitätskriterium*

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten sollte unter einer Behandlung nicht verschlechtert werden, wobei dieses Ziel insbesondere beim Einsatz von Polychemo- oder Chemoimmuntherapieregimen beim malignen Melanom durch die hohe Toxizität schwer zu erreichen ist (16).

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.“ (13)

Die Lebensqualität sollte in klinischen Studien mit anerkannten und validierten Messinstrumenten erfasst und operationalisiert werden. Die systematische Übersichtsarbeit

von Cornish et al. zeigt, dass in der Vergangenheit viele generische Fragebögen wie SF-36 und EORTC QLQ-C30 zur Messung der Lebensqualität bei Melanompatienten eingesetzt wurden (17). Für den Functional Assessment of Cancer Therapy Fragebogen ist aber eine Variante mit spezifischer Melanom-Subskala, der Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma (FACT-M), zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Melanompatienten entwickelt worden (18). Der FACT-M Fragebogen wurde für die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in einer Kohorte von 273 Melanompatienten validiert (19).

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

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.

Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Sofern methodisch möglich werden zur Informationssynthese und -analyse Meta-Analysen verwendet. Gemäß IQWiG Vorgaben in den Allgemeinen Methoden Version 4.0 werden vorrangig Modelle mit zufälligen Effekten verwendet und nur in begründeten Ausnahmefällen auf Modelle mit festen Effekten ausgewichen.

Auf den Einsatz von Meta-Analysen wird verzichtet, wenn:

- 1) Weniger als zwei randomisierte kontrollierte Studien vorliegen. In diesem Fall ist der Einsatz von Meta-Analysen nicht sinnvoll bzw. nicht möglich. In die entsprechenden Abschnitte im Dossier wird in diesem Fall „Nicht zutreffend.“ eingetragen.
- 2) Ergibt die Untersuchung der Heterogenität gemäß der Vorgaben für diesen Abschnitt (s.o.), dass für die zu untersuchenden Studien eine große Heterogenität vorliegt, wird im Einzelfall begründet entschieden, dass keine Meta-Analyse durchgeführt wird bzw. warum eine Meta-Analyse der Studien dennoch sinnvoll ist. Mittels Sensitivitätsanalysen (siehe folgender Abschnitt) wird die Ursache für die Heterogenität näher untersucht.

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. 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.

Auf die Durchführung studienübergreifender Sensitivitätsanalysen wird verzichtet, wenn die Anzahl der randomisierten kontrollierten Studien, die in diese Nutzenbewertung eingehen, kleiner als zwei ist. In diesem Fall werden verschiedene Auswertungen der Ergebnisse (nicht parametrisch: log rank-Test, parametrisch: Hazard ratio etc.) dargestellt. Die Konsistenz der Ergebnisse wird zusätzlich mittels Subgruppenanalysen auf Einzelstudienebene 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.

Um Anhaltspunkte für die Konsistenz des Therapieeffektes hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von Vemurafenib zu erhalten, werden folgende präspezifizierte Subgruppen bzw. Effektmodifikatoren analysiert:

- Alter bei Randomisierung nach Altersklassen
- Geschlecht (weiblich, männlich)
- Rasse (Weiß, Nicht-weiß)
- Krankheitsstadium (TNM Staging System des American Joint Committee on Cancer)
- Krankheitsschwere (ECOG Performance Status bei Randomisierung)
- Laktatdehydrogenase-Wert (LDH) bei Randomisierung (normal, erhöht)
- Zugehörigkeit zu einer geographischen Region
- Vorhandensein von Hirnmetastasen (nein, ja)
- BRAF-V600 Mutationsstatus (V600E vs. Nicht-V600E)

Diese Effektmodifikatoren leiten sich aus den in Abschnitt 4.2.5.2 dargestellten Patientencharakteristika ab.

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

- Trennpunkte des Effektmodifikator Alter: Melanome werden schwerpunktmäßig zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr diagnostiziert. 37% der Diagnosen werden vor dem 50. und 20% vor dem 40. Lebensjahr gestellt (20). Mit Ausnahme der Patienten <18 (1) sind folglich alle Altersgruppen von <40 bis ≥ 80 Jahre zu untersuchen.
- Differenzierung des Effektmodifikators Geschlecht: weiblich, männlich

Die Rasse sowie die geographische Region sind Risikofaktoren für die Entstehung und den Verlauf der Melanomerkkrankung (z.B. ist das Melanomrisiko bei hellen Hauttypen höher und die Intensität der Sonneneinstrahlung in Regionen wie Westeuropa, Nordamerika oder Australien unterschiedlich) (3). Die Rasse bzw. der Hauttyp sowie die Zugehörigkeit zu einer geographischen Region werden in Abhängigkeit von den in den identifizierten Studien eingeschlossenen Patienten berichtet.

Der Effektmofikator Krankheitsstadium wird im Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“ mit der Klassifikation von Lymphknotenbefall und Metastasierung bei Randomisierung (nicht resezierbares Stadium IIC, M1a, M1b, M1c) operationalisiert. Die Differenzierung erfolgt gemäß des TNM (tumor-node-metastasis) Staging System des American Joint Committee on Cancer (AJCC) (21).

- Das „M“ bezeichnet das Vorhandensein bzw. Fehlen von Fernmetastasen:
 - M0: Kein Anzeichen von Fernmetastasen.
 - M1: Vorliegen von Fernmetastasen.

Durch nachgestellte Buchstaben lässt sich eine weitere Einteilung treffen. Mit „a“ wird bezeichnet, dass mindestens ein entfernt liegender Teil des Körpers oder Lymphknoten befallen ist. Das „b“ beschreibt einen Lungenbefall, während bei „c“ entweder ein Organbefall vorliegt oder ein Anstieg der Laktatdehydrogenase (LDH, ein Marker für eine Beteiligung der Leber) festgestellt wurde (TNM (tumor-node-metastasis) Staging System des American Joint Committee on Cancer (AJCC) (21)).

Die Krankheitsschwere wird bei Patienten mit „V-600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“ mittels des Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status bei Randomisierung gemessen (9). Die Differenzierung erfolgt nach den Stadien, welche die Skala zur Messung des ECOG Performance Status vorgibt.

Eine Erhöhung des Laktatdehydrogenasespiegels (LDH) wurde als negativer prognostischer Faktor für das Überleben bei Melanomerkrankungen identifiziert (10). Die Differenzierung erfolgt nach „normal“ bzw. „erhöht“ (10,22).

Im Anwendungsgebiet „nicht-resezierbares oder metastasiertes Melanom“ stellen zudem Patienten mit Metastasen im Gehirn eine zu untersuchende Subgruppe dar. Das maligne Melanom ist nach dem Lungenkarzinom einer der häufigsten Primärtumore, der Hirnmetastasen verursacht (11). Die Differenzierung erfolgt nach Vorhandensein bzw. Nicht-Vorhandensein von Hirnmetastasen.

Da die Patienten vor der Vemurafenibbehandlung auf ihren BRAF-V600 Mutationsstatus getestet werden müssen, ist dieser ein weiteres relevantes Patientencharakteristikum. Dabei lassen sich Mutationen des Typs V600E und andere seltenere Mutationen unterscheiden (23). Die Differenzierung erfolgt nach BRAF-V600E und Nicht-BRAF-V600E.

Subgruppenanalysen werden nur dann durchgeführt, wenn ausreichend Patienten für valide Schlussfolgerungen aus einer entsprechenden Analyse zur Verfügung stehen.

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-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „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.

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.

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.

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

- *Genauere 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.*

Liegt mindestens eine direkt vergleichende Studie vor, die Vemurafenib direkt mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin im Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“ vergleicht, wird auf die Durchführung eines indirekten Vergleichs verzichtet. In die entsprechenden Abschnitte wird „Nicht zutreffend“ eingetragen.

Sofern keine Studien vorliegen, die Vemurafenib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin im Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“ vergleichen, werden die Möglichkeiten der Durchführung eines indirekten Vergleichs gemäß der oben genannten Vorgaben geprüft.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen

zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)

– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)

– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
NO25026 (BRIM3)	ja	laufend	Beginn: Januar 2010 Datenschnitte vom Dezember 2010, März 2011 und Oktober 2011	Vemurafenib vs. Dacarbazin
Eine vollständige Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist in Anhang 4-E hinterlegt. In dieser Tabelle wird nur die randomisierte kontrollierte Studie dargestellt.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-2 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.

Stand: 15. Dezember 2011

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-2 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
-	-

Nicht zutreffend. Es sind keine weiteren randomisierten kontrollierten Studien vorhanden.

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.

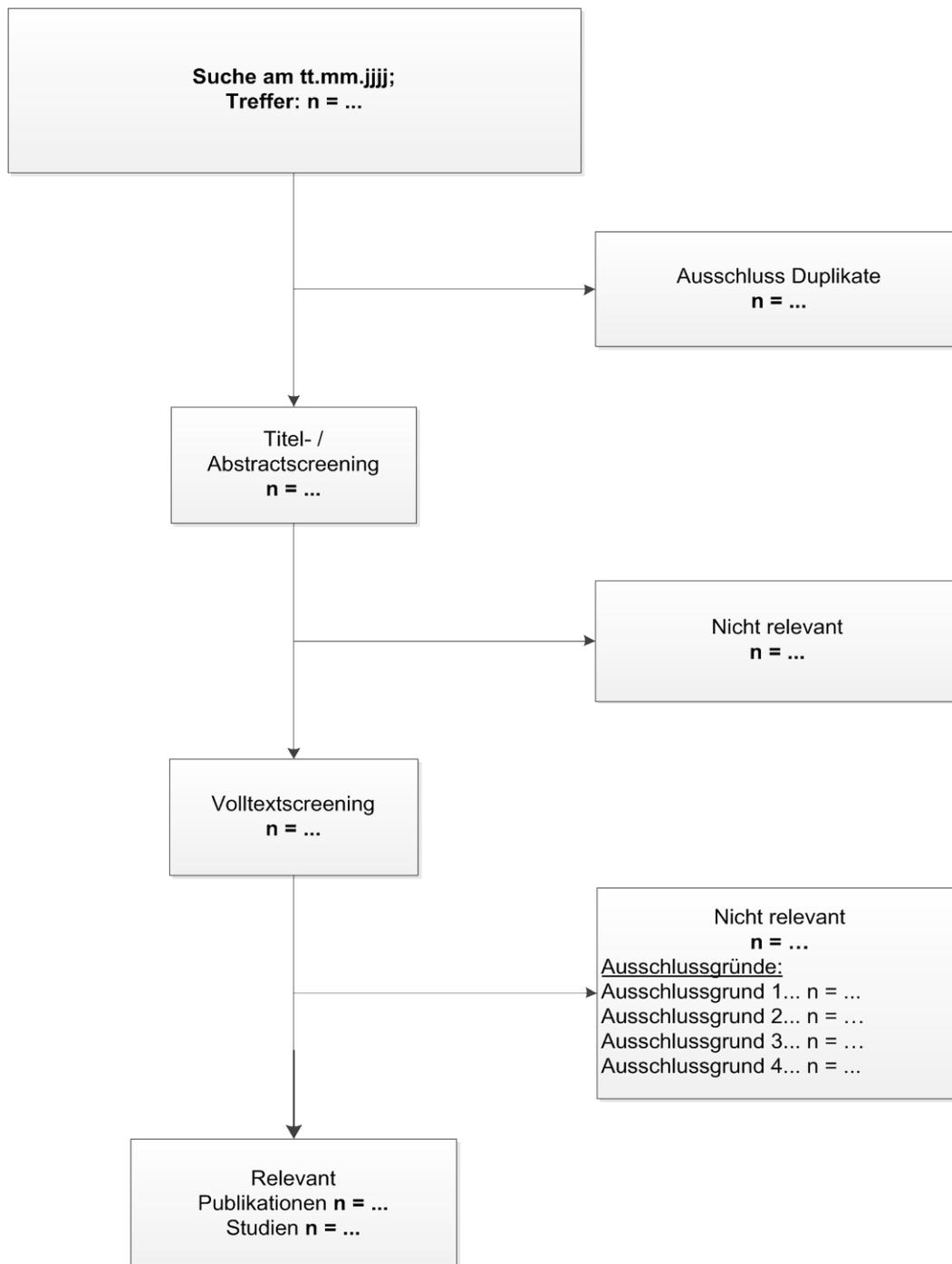


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Das zu bewertende Arzneimittel ist ein neuer Wirkstoff. Die weltweit erste Zulassung wurde am 17. August 2011 von der FDA 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 4-2) 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 4-4: 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)
NO25026 (BRIM3)	clinicaltrials.gov [NCT01006980], (24), (25) EU clinical trials register [2009- 012293-12] ICTRP [NCT01006980] Roche Trials [NO25026]	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 0 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 4-5: 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)						
NO25026 (BRIM3)	ja	ja	nein	ja (26)	ja [NCT01006980], (24), (25)	ja (24), (25)
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 4-6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
NO25026 (BRIM3)	RCT, offen, parallel	Erwachsene (≥18 Jahre), nicht vorbehandelte Patienten mit histologisch gesichertem BRAF- V600 Mutation positivem metastasiertem Melanom (nicht resezierbares Stadium IIIC oder Stadium IV)	Vemurafenib (n= 337) Dacarbazin (n= 338)	Aktiv, keine Patientenrekrutierung Periode 1: Ende klinischer Cut-off Periode 1: First patient in: Januar 2010 – klinischer Cut-off: Dezember 2010 – Dauer: 12 Monate Klinischer Cut-off nach Erreichen einer präspezifizierten Anzahl von Events (keine zeitlich definierte Studiendauer für die Interimanalyse mit nachfolgender ‚early termination due to compelling efficacy‘) Periode 2: Ende Nachbeobachtung Periode 2: First patient in: Januar 2010 – Ende Nachbeobachtung: Mai 2014 (geplant) –	Multizentrisch: USA, Deutschland, UK, Australien, Frankreich, Italien, Kanada, Neuseeland, Schweden, Niederlande, Israel, Schweiz Periode 1: 1/2010 – 12/2010 Periode 2: 1/2010 – 5/2014	<u>Ko-primäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben; <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Beste Gesamtansprechrate, Ansprechdauer, Zeit bis zum Ansprechen Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil gemäß National Cancer Institute- Common Toxicity Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE Version 4.0) <u>Patientenrelevante explorative Endpunkte:</u> Lebensqualität (gemessen mit FACT-M, visueller Analogskala (Schmerz))

Dauer: 54 Monate Datenschnitte vom 31. März 2011 und 03. Oktober 2011
--

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

Studie	Vemurafenib	Dacarbazin	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
NO25026 (BRIM3)	4 x 240 mg Filmtabletten je morgens und abends (tägliche Gesamtdosis 1920 mg)	1000 mg/m ² i.v. (bis zu 60 Minuten) an Tag 1 alle drei Wochen (Zykluslänge: 3 Wochen) ^a	Nicht zutreffend.
<p>a: Gemäß der Fachinformation kann Dacarbazin als Monotherapie in Dosen von 200 bis 250 mg/m² Körperoberfläche/Tag als intravenöse Injektion über 5 Tage alle 3 Wochen verabreicht werden (27,28). Als Alternative zur intravenösen Bolusinjektion kann Dacarbazin als Kurzzeitinfusion (über 15 – 30 Minuten) verabreicht werden. Es besteht auch die Möglichkeit, 850 mg/m² Körperoberfläche als intravenöse Infusion am ersten Tag und danach einmal alle 3 Wochen zu verabreichen (27,28). Aus folgendem Grunde wurde in der Studie jedoch die o.g. Dosierung gewählt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vermeidung einer Unterdosierung von Dacarbazin - Die Dosierung von 800-1200 mg/m² Körperoberfläche als intravenöse Infusion am ersten Tag und danach einmal alle 3-4 Wochen ist eine in den Leitlinien empfohlene evidenzbasierte Dosierung (3,29). 			

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre, Mittel- wert)	Geschlecht w /m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
NO25026 (BRIM3)				Weitere Baseline-Charakteristika finden sich in
Vemurafenib	337	55,2	w: 41%/m: 59%	Tabelle 4-9: Baseline Charakteristika der
Dacarbazin	338	52,6	w: 46%/m: 54%	Patienten in der Studie NO25026 (BRIM3)

Tabelle 4-9: Baseline Charakteristika der Patienten in der Studie NO25026 (BRIM3)

	Vemurafenib N = 337	Dacarbazin N = 338
Geschlecht (Anzahl, %)		
Weiblich	137 (41%)	157 (46%)
Männlich	200 (59%)	181 (54%)
n	337	338
Rasse (Anzahl, %)		
Weiss	333 (99%)	338 (100%)
Hispanisch	2 (<1%)	-
Andere ^a	2 (<1%)	-
n	337	338
Alter in Jahren		
Mittelwert	55,2	52,6
Standardabweichung	13,80	13,89
Standardfehler des Mittelwertes	0,75	0,76
Median	56,0	52,5
Minimum-Maximum	21-86	17 ^b -86
n	337	338
Alter in Jahren		
<65 Jahre	244 (72%)	270 (80%)
≥65 Jahre	93 (28%)	68 (20%)
n	337	338

Fortsetzung	Vemurafenib N = 337	Dacarbazin N = 338
Alter in Jahren		
≤40 Jahre	48 (14%)	70 (21%)
41-54 Jahre	111 (33%)	114 (34%)
55-64 Jahre	85 (25%)	86 (25%)
65-74 Jahre	65 (19%)	46 (14%)
≥75 Jahre	28 (8%)	22 (7%)
n	337	338
Gewicht in kg		
Mittelwert	79,15	78,44
Standardabweichung	18,098	17,678
Standardfehler des Mittelwertes	0,992	0,966
Median	78,60	77,10
Minimum-Maximum	37,0-151,4	35,0-143,5
n	333	335

Fortsetzung	Vemurafenib N = 337	Dacarbazin N = 338
Geographische Region		
Australien/ Neuseeland	39 (12%)	38 (11%)
Nordamerika	86 (26%)	86 (25%)
Andere	7 (2%)	11 (3%)
Westeuropa	205 (61%)	203 (60%)
n	337	338
ECOG Performance Status		
0	229 (68%)	230 (68%)
1	108 (32%)	108 (32%)
n	337	338
Klassifikation von Lymphknotenbefall und Metastasierung bei Randomisierung		
nicht resezierbares Stadium IIIC	20 (6%)	13 (4%)
M1a	34 (10%)	40 (12%)
M1b	62 (18%)	65 (19%)
M1c	221 (66%)	220 (65%)
n	337	338
Lactatdehydrogenase (LDH)		
LDH erhöht	142 (42%)	142 (42%)
LDH Normal	195 (58%)	196 (58%)
n	337	338
<p>a: Unter dem Begriff „Andere“ sind ein syrischer und ein nicht-hispanischer Patient zusammenfasst (Angaben der Prüferärzte).</p> <p>b: Ein Patient mit 17 Jahren wurde trotz des Einschlusskriteriums ≥ 18 Jahre in die Studie eingeschlossen. Die Protokollverletzung wurde vermerkt und vom Central Ethics Committee genehmigt.</p> <p>n repräsentiert die Anzahl der Patienten, die in die statistische Auswertung eingegangen ist. Die Prozentanteile basieren auf n (Zahl von gültigen Werten).</p>		

Zusammenfassung von Krankheitscharakteristiken pro Behandlungsarm

Analyse: ITT Zentren: Alle Zentren

	Vemurafenib N = 337	Dacarbazin N = 338
Anzahl der Metastasen vor Behandlungsbeginn		
Mittelwert	2,6	2,6
Standardabweichung	1,37	1,33
Standardfehler des Mittelwertes	0,08	0,07
Median	2,0	2,0
Minimum-Maximum	1-8	1-8
n	330	330
Anzahl der Metastasen vor Behandlungsbeginn		
<3	185 (56%)	181 (55%)
≥3	145 (44%)	149 (45%)
n	330	330
Summe der Durchmesser der Zielläsionen vor Behandlungsbeginn (in cm)		
Mittelwert	88,2	79,2
Standardabweichung	96,50	57,29
Standardfehler des Mittelwertes	5,30	3,14
Median	66,5	66,0
Minimum-Maximum	9-1310	9-295
n	332	333
Zeit seit der Diagnose (metastasiertes Stadium, Monate)		
Mittelwert	8,8	9,1
Standardabweichung	15,28	18,95
Standardfehler des Mittelwertes	0,90	1,09
Median	3,0	3,0
Minimum-Maximum	0-109	0-184
n	288	300

Zusammenfassung von Krankheitscharakteristiken pro Behandlungsarm

Analyse: ITT Zentren: Alle Zentren

Fortsetzung	Vemurafenib N = 337	Dacarbazin N = 338
Zeit seit der Diagnose (metastasiertes Stadium, Monate)		
<6	191 (66%)	216 (72%)
≥6	97 (34%)	84 (28%)
n	288	300
Hirnmetastasen		
Nein	333 (100%)	332 (99%)
Ja	-	2 (<1%)
n	333	334
Histologische Untertypen		
Akral-lentiginös	1 (<1%)	3 (<1%)
Lentigo-maligna	1 (<1%)	5 (1%)
Knotig (nodulär)	78 (23%)	78 (23%)
Andere	153 (45%)	143 (42%)
Superfiziell spreitend	104 (31%)	109 (32%)
n	337	338
n repräsentiert die Anzahl der Patienten, die in die statistische Auswertung eingegangen ist. Der Prozentsatz basiert auf n (Zahl von gültigen Werten). - : keine Daten vorhanden.		

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

Patientencharakteristika bei Studienbeginn

In der randomisierten, offenen, aktiv-kontrollierten, multizentrischen Phase III-Studie NO25026 (BRIM3) wurde Vemurafenib zur Behandlung von nicht vorbehandelten Patienten mit histologisch gesichertem BRAF-V600 Mutation positivem metastasiertem Melanom (nicht resezierbares Stadium IIC oder Stadium IV) untersucht. 675 Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit Vemurafenib (337 Patienten) oder Dacarbazin (338 Patienten) zugewiesen. Beide Behandlungen wurden bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Tod des Patienten fortgesetzt.

Patientencharakteristika

Die demographischen Charakteristika der Behandlungsgruppen bei Studienbeginn waren vergleichbar. Der Anteil der Männer im Vemurafenibarm betrug 59% im Vergleich zu 54% im Dacarbazinarm. 99% aller Patienten hatten eine weiße Hautfarbe. Die Patienten, die in den Vemurafenibarm randomisiert wurden, waren etwas älter als die Patienten im Dacarbazinarm

(medianes Alter 56,0 zu 52,5 Jahre). Insgesamt nahmen Patienten in einer Altersspanne von 17 bis 86 Jahren an der Studie teil. Die Einschlusskriterien der Studie NO25026 (BRIM3) definierten ein Alter der Patienten von ≥ 18 Jahren. Ein Patient mit 17 Jahren wurde dennoch in die Studie eingeschlossen. Die Protokollverletzung wurde vermerkt und vom Central Ethics Committee genehmigt.

93 Patienten (28%) im Vemurafenibarm waren ≥ 65 Jahre. Im Dacarbazinarm waren es 68 (20%). ≥ 75 Jahre waren 28 Patienten im Vemurafenibarm (8%) und 22 Patienten (7%) im Dacarbazinarm.

Stratifizierungsfaktoren und Krankheitscharakteristika

Die über die Stratifizierungsfaktoren (Region, Krankheitsstadien, LDH bei Studienbeginn und ECOG Performance Status bei Studienbeginn) erfassten Charakteristika der Behandlungsgruppen waren über beide Behandlungsgruppen ausgeglichen:

- Insgesamt wurden 408 Patienten (Vemurafenib 205 vs. Dacarbazin 203) in Zentren in Westeuropa, 172 (86 in beiden Armen) in Nordamerika, 77 (Vemurafenib 39 vs. Dacarbazin 38) in Australien/Neuseeland und 18 (Vemurafenib 7 vs. Dacarbazin 11) in Israel behandelt.
- Die Mehrheit der Patienten befand sich im Krankheitsstadium M1c (66% Vemurafenib, 65% Dacarbazin). Im Vemurafenibarm waren 18% der Patienten im Krankheitsstadium M1b und 10% der Patienten im Stadium M1a. Im Dacarbazinarm waren 19% der Patienten im Krankheitsstadium M1b und 12% der Patienten im Stadium M1a. Eine kleinere, aber anteilig fast gleich große Gruppe an Patienten mit nicht resezierbaren Stadium IIC Tumoren war in beide Behandlungsarme eingeschlossen (6% Vemurafenib, 4% Dacarbazin).
- In beiden Armen wiesen jeweils 42% der Patienten einen erhöhten und 58% einen normalen LDH Wert auf.
- In beiden Armen wiesen jeweils 68% der Patienten einen ECOG Performance Status von 0 und jeweils 32% einen ECOG Performance Status von 1 auf.

Die Krankheitscharakteristika der Behandlungsgruppen bei Studienbeginn waren vergleichbar. In beiden Behandlungsgruppen betrug die Zeit (Median) seit der Diagnose des metastasierten Melanoms drei Monate. Ca. 45% der Patienten hatten mindestens drei Metastasen und die Summe (Median) des größten Durchmessers der Zielläsionen betrug ca. 66 cm.

Sowohl die über die Stratifizierungsfaktoren erfassten Charakteristika als auch weitere Krankheitscharakteristika zeigen, dass die Behandlungsarme vergleichbar sind.

Zusammenfassend, sind die Patienten beider Behandlungsarme vergleichbar und repräsentieren eine für den deutschen Versorgungskontext relevante Population.

Studienablauf

Der Studienablauf ist durch intensive Gespräche mit den Zulassungsbehörden (EMA und FDA) charakterisiert. Das Protokoll der FDA zum Zulassungsverlauf bietet einen Überblick über die entsprechenden Interaktionen (30). Dieses Protokoll war auch Gegenstand des G-BA Beratungsgespräches (2).

Bereits während der Durchführung der Phase III-Studie NO25026 (BRIM3) zeigten Daten zum medianen Überleben aus Phase I (PLX06-02, NCT00405587 bei clinicaltrials.gov) und Phase II (NP22657 (BRIM2), NCT00949702 bei clinicaltrials.gov) Studien die hohe klinische Wirksamkeit von Vemurafenib in vorher behandelten Patienten, deren metastasierte Melanome positiv für die BRAF-V600 Mutation getestet wurden. Daraufhin wurden auf Empfehlung der Zulassungsbehörden die Annahmen für die Fallzahlplanung adaptiert und die Kriterien für die Beendigung der Studie verändert (30). Basierend auf den veränderten Kriterien und den Ergebnissen der Interimanalyse schlug das DSMB eine vorzeitige Beendigung wegen außerordentlicher Wirksamkeit vor („early termination due to compelling efficacy“), die von Roche umgesetzt wurde.

Die zeitliche Abfolge dieser Änderungen und der sich daraus ergebenden Maßnahmen sind im Folgenden dargestellt:

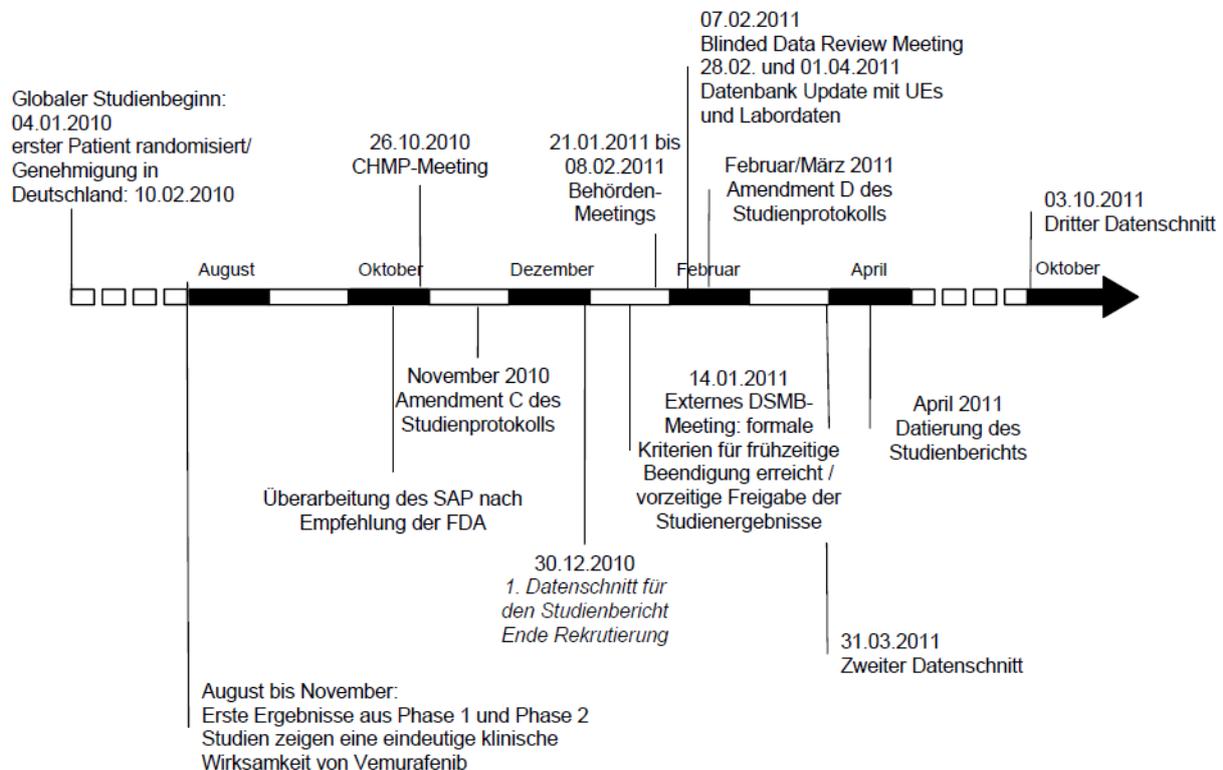


Abbildung 2: Zeitliche Abfolge der Änderungen an der Phase III-Studie NO25026 (BRIM3) (global und auf Deutschland bezogen)

Die Änderungen des Studienprotokolls und des Statistical Analysis Plans (SAP) wurden in Beratungsgesprächen mit der FDA und dem Committee for Human Medicinal Products (CHMP, 26. Oktober 2010) abgesprochen (siehe Scientific Advice der EMA vom 18. November 2010, Seite 2112-2124 des Studienbericht der NO25026 (BRIM3) Studie).

Dabei wurde festgelegt, dass nur noch eine statt zwei Interim-Analysen des Gesamtüberlebens durchgeführt werden sollen:

- Die Anzahl der Interimanalysen wurde von zwei (bei 50% und 75% Information) auf eine (bei 50% Information) reduziert und die Methode zur Bestimmung der „efficacy boundary“ wurde von O'Brien-Fleming zu Pocock geändert (Alpha spending function) (siehe Studienbericht NO25026 (BRIM3) Protocol Amendment C, S. 2371-2394)

Zum gleichen Zeitpunkt würde die finale Analyse des Endpunktes „progressionsfreies Überleben“ erfolgen, der als co-primärer Endpunkt zum primären Studienziel hinzugefügt wurde (zuvor war dies ein sekundärer Endpunkt):

- Die Annahmen für den Behandlungseffekt beim Gesamtüberleben, gemessen als Hazard Ratio, wurde von 0,75 auf 0,65 angepasst (basierend auf einer Änderung des angenommenen medianen Überlebens im Vemurafenibarm von 10,67 auf 12,3 Monate aufgrund von Daten zum medianen Überleben aus der Nachbeobachtung der Patienten der Phase I- und Phase II-Studien). Gleichzeitig erfolgte eine Anpassung des Typ 1 Fehlers (s.u.), was insgesamt eine Reduktion der Anzahl der Ereignisse (468 auf ca. 196 Todesfälle) für die finale Analyse zur Folge hatte (siehe Studienbericht NO25026 (BRIM3) Protocol Amendment C, S. 2371-2394)
- Der Endpunkt „progressionsfreies Überleben“ wurde als co-primärer Endpunkt zum primären Studienziel hinzugefügt (siehe Studienbericht NO25026 (BRIM3) Protocol Amendment C, S. 2371-2394).

Der Typ 1 Fehler der Studie wurde angepasst:

- Der Typ 1 Fehler der Studie wurde von 0,025 (zweiseitig) auf 0,05 (zweiseitig) angepasst (unter Berücksichtigung der co-primären Endpunkte 0,045 (zweiseitig) für das Gesamtüberleben und 0,005 (zweiseitig) für das progressionsfreie Überleben, um einen Typ 1 Fehler für die Studie von 0,05 (zweiseitig) sicherzustellen) (siehe Studienbericht NO25026 (BRIM3) Protocol Amendment C, S. 2371-2394)

Sollte das Data Safety Monitoring Board (DSMB) zudem feststellen, dass die Studie beide co-primären Endpunkte zum Zeitpunkt der Interimanalyse erreicht, würde Patienten des Dacarbazin-Kontrollarms die Möglichkeit gegeben, in den Vemurafenib-Behandlungsarm zu

wechseln (Cross-over) (siehe Studienbericht NO25026 (BRIM3) Protocol Amendment C, S. 2371-2394). Beide Zulassungsbehörden stimmten den Änderungen am SAP zu (FDA und EMA).

Das Protokoll (Amendment C) und der SAP wurden zum 01. bzw. 04. November 2010 geändert (siehe Protocol Approval/NO25026-EU/Version C vom 01. November 2010, Seite 2229-2332 des Studienberichts der NO25026 (BRIM3) Studie). Die geplante Interim-Analyse des OS fand am 14. Januar 2011 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 der Studie („early termination due to compelling efficacy“)¹³. Das DSMB empfahl des Weiteren, dass allen Patienten des Dacarbazin-Kontrollarms die Möglichkeit gegeben werden sollte, Vemurafenib zu erhalten (Cross-over). Diese Empfehlungen wurden im Zusammenhang mit den vierteljährlich in allen Studien erhobenen Daten zur Sicherheit von Vemurafenib gemacht. Im Folgenden wurde der Studienbericht auf Grundlage dieser Daten und des SAP vom 04. November 2010 erstellt.

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			
NO25026 (BRIM3)	ja	ja	nein	nein	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie NO25026 (BRIM3) handelt es sich um eine randomisierte, offene Studie. Die Patienten wurden nach einem Standardverfahren, einem „Biased coin“-Minimierungsalgorithmus, in die stratifizierten Behandlungsarme randomisiert. Die

¹³ Vorzeitige Beendigung der Studie wegen außerordentlicher Wirksamkeit, siehe Fax der FDA vom 12. Oktober 2010, Seite 2109-2110 des Studienberichts der NO25026 (BRIM3) Studie.

Randomisierung wurde von einem externen Dienstleister (Almac Clinical Technologies, Yardley, Pennsylvania) mittels eines interaktiven Spracherkennungssystems (interactive voice recognition system, IVRS) durchgeführt.

Die Begründung für die Verwendung des offenen Studiendesigns ist, wie folgt:

1. Das offene Studiendesign wurde aufgrund der unterschiedlichen Darreichungsformen der Wirkstoffe gewählt (Vemurafenib: oral / Dacarbazin: intravenös). Die Verwendung einer double-dummy Technik zur Überwindung der eindeutigen Identifizierung der Wirkstoffe wurde für die Patienten als nicht zumutbar beurteilt (26)
2. Die unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile der Wirkstoffe Vemurafenib und Dacarbazin machen eine Verblindung zudem unmöglich (31).
3. Des Weiteren wurde der co-primäre (und ursprünglich einzige primäre) Endpunkt „Gesamtüberleben“ als nicht verzerrungsanfällig gegenüber einem offenen Studiendesign betrachtet (32).

Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor. Das Verzerrungspotenzial der Studie wurde daher mit „niedrig“ bewertet.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Studie	Gesamt- über- leben	Progressionsfreies Überleben ^a	Tumoransprechen (Beste Gesamtansprechrates, Ansprechdauer, Zeit bis zum Ansprechen) ^a	Unerwünschte Ereignisse	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M, Schmerz (visuelle Analogskala))
NO25026 (BRIM3)	ja	ja	ja	ja	ja
a: Die Begründung für die Darstellung der Endpunkte „progressionsfreies Überleben“ und „Tumoransprechen“ findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.					

4.3.1.3.1 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 4-12: Operationalisierung des Endpunktes „Gesamtüberleben“

Studie	Operationalisierung
NO25026 (BRIM3)	<p>Ko-primärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie war das Gesamtüberleben, definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache und analysiert als Hazard Ratio und als medianes Überleben.</p> <p>Patienten, die zum Zeitpunkt der abschließenden Analyse noch am Leben waren, wurden zensiert zum letzten bekannten Zeitpunkt vor der Analyse, an welchem der Patient nachweislich am Leben war. Dazu wurde der Zeitpunkt des letzten Kontaktes oder der letzten Begutachtung herangezogen.</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit der Patienten, für die keine Überlebensdaten nach Behandlungsbeginn vorlagen, wurde auf den Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</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 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
NO25026 (BRIM3)	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bewertung des Verzerrungspotenzials

Beim Zielkriterium Gesamtüberleben handelt es sich um einen patientenrelevanten Endpunkt, die Umsetzung des ITT-Prinzips war adäquat, Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte waren für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ nicht vorhanden. Zudem hat das offene Studiendesign keinen Einfluss auf diesen Endpunkt (32).

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für beide Analysen des Endpunktes „Gesamtüberleben“ wurde mit „niedrig“ beurteilt.

Besonderheiten der Studie NO25026 (BRIM3) wegen der frühzeitigen Beendigung aufgrund außerordentlicher Wirksamkeit

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 genauer beschrieben, wurde in der Studie auf Empfehlung der Zulassungsbehörden die Kriterien für die Beendigung der Studie verändert. Aufgrund dessen schlug das DSMB wegen außerordentlicher Wirksamkeit („early termination due to compelling efficacy“) eine vorzeitige Beendigung vor, die von Roche umgesetzt wurde. Für die Analyse des Endpunktes „Gesamtüberleben“ als medianes Überleben standen nur wenige Daten zur Verfügung, da die noch lebenden Patienten für die Auswertung des Gesamtüberlebens zensiert wurden. Dies hat Einfluss auf die Robustheit des Punktschätzers und des Konfidenzintervalls des Endpunkts.

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 4-14: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)			
NO25026 (BRIM3)	Datenschnitt 30. Dezember 2010 (klinischer Cut-off)	Vemurafenib (N = 336^a)	Dacarbazin (N = 336^a)	
	Anzahl der Ereignisse	43	75	
	Hazard Ratio	0,37		
	95% Konfidenzintervall	(0,26; 0,55)		
	p-Wert (Log-Rank Test, zweiseitig)	<0,0001		
	Rate der Patienten ohne Ereignis (Monat 6)	84%	64%	
	95% Konfidenzintervall	(78%; 89%)	(56%; 73%)	
	Kaplan-Meier Schätzer des medianen Überlebens (Monate) (zum Zeitpunkt der Analyse sind die Schätzer als nicht belastbar zu betrachten, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1)	9,23	7,75	
	95% Konfidenzintervall	(8,05; nicht erreicht)	(6,28; 10,28)	
	Medianes Follow-up (Monate)	3,75	2,33	
	Minimum-Maximum	0,3;10,8	<0,1;10,3	
	a: Für den Datenschnitt am 30. Dezember wurden 336 Patienten in beiden Behandlungsarmen ausgewertet, die mindestens zwei Wochen vor dem Datenschnitt randomisiert wurden. Für die folgenden Auswertungen wurden alle Patienten (338 im Dacarbazinarm, 337 im Vemurafenibarm) berücksichtigt.			
	Datenschnitt 31. März 2011 (ohne Zensierung der „cross-over“-Patienten)	Vemurafenib (N = 337)	Dacarbazin (N = 338)	
	Anzahl der Ereignisse	78	122	
Hazard Ratio	0,47			
95% Konfidenzintervall	(0,35; 0,62)			
p-Wert (Log-Rank Test, zweiseitig)	<0,0001			
Rate der Patienten ohne Ereignis (Monat 6)	83%	64%		

95% Konfidenzintervall	(79%; 87%)	(58%; 70%)
Kaplan-Meier Schätzer des medianen Überlebens (Monate)	Nicht erreicht	8,80
95% Konfidenzintervall	(9,59; nicht erreicht)	(7,33; 10,28)
Medianes Follow-up (Monate)	6,2	4,7
Minimum-Maximum	0,4;13,9	<0,1; 11,7
In den Vemurafenibarm gewechselte Dacarbazinpatienten (cross over) ^b	50 Patienten	-
b: Der Wechsel der Dacarbazinpatienten in den Vemurafenibarm („cross-over“) war erlaubt (gemäß Amendment D zum Studienprotokoll (33)).		
Datenschnitt 31. März 2011 (mit Zensierung der „cross-over“-Patienten)		
	Vemurafenib (N = 337)	Dacarbazin (N = 338)
Anzahl der Ereignisse	78	121
Hazard Ratio	0,44	
95% Konfidenzintervall	(0,33; 0,59)	
p-Wert (Log-Rank Test, zweiseitig)	<0,0001	
Rate der Patienten ohne Ereignis (Monat 6)	83%	63%
95% Konfidenzintervall	(79%; 87%)	(57%; 69%)
Kaplan-Meier Schätzer des medianen Überlebens (Monate)	nicht erreicht	7,89
95% Konfidenzintervall	(9,59; nicht erreicht)	(7,26; 9,63)
Medianes Follow-up (Monate)	6,2	4,5
Minimum-Maximum	0,4;13,9	<0,1;11,7
In den Vemurafenibarm gewechselte Dacarbazinpatienten (cross over) ^c	50 Patienten	-
b: Der Wechsel der Dacarbazinpatienten in den Vemurafenibarm („cross-over“) war erlaubt (gemäß Amendment D zum Studienprotokoll (33)).		
Datenschnitt 03. Oktober 2011 (ohne Zensierung der „cross-over“-Patienten)		
	Vemurafenib (N = 337)	Dacarbazin (N = 338)
Anzahl der Ereignisse	159	175
Hazard Ratio	0,67	
95% Konfidenzintervall	(0,54; 0,84)	

p-Wert (Log-Rank Test, zweiseitig)	0,0003	
Rate der Patienten ohne Ereignis (Monat 6)	84%	67%
95% Konfidenzintervall	(80%; 88%)	(62%; 73%)
Kaplan-Meier Schätzer des medianen Überlebens (Monate)	13,2	9,9
95% Konfidenzintervall	(12;15)	(9,1; 12,2)
Medianes Follow-up (Monate)	10,5	8,4
Minimum-Maximum	0,4;18,1	<0,1;18,3
In den Vemurafenibarm gewechselte Dacarbazinpatienten (cross over) ^b	81 Patienten	-
b: Der Wechsel der Dacarbazinpatienten in den Vemurafenibarm („cross-over“) war erlaubt (gemäß Amendment D zum Studienprotokoll (33)).		
Datenschnitt 03. Oktober 2011 (mit Zensierung der „cross-over“-Patienten)	Vemurafenib (N = 337)	Dacarbazin (N = 338)
Anzahl der Ereignisse	159	152
Hazard Ratio	0,62	
95% Konfidenzintervall	(0,49; 0,77)	
p-Wert (Log-Rank Test, zweiseitig)	<0,0001	
Rate der Patienten ohne Ereignis (Monat 6)	84%	66%
95% Konfidenzintervall	(80%; 88%)	(61%; 72%)
Kaplan-Meier Schätzer des medianen Überlebens (Monate)	13,2	9,6
95% Konfidenzintervall	(12;15)	(7,9; 11,8)
Medianes Follow-up (Monate)	10,5	8,4
Minimum-Maximum	0,4;18,1	<0,1;18,3
In den Vemurafenibarm gewechselte Dacarbazinpatienten (cross over) ^b	81 Patienten	-
b: Der Wechsel der Dacarbazinpatienten in den Vemurafenibarm („cross-over“) war erlaubt (gemäß Amendment D zum Studienprotokoll (33)).		

Die Analyse des Gesamtüberlebens zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung der Dauer des Überlebens für den Vemurafenibarm ($p < 0,0001$, Log-Rank Test).

Die Hazard Ratio für die Mortalität im Vemurafenibarm verglichen mit den Patienten im Dacarbazinarm war 0,37 (95% KI: 0,26; 0,55) (30. Dezember 2010, klinischer Cut-off der Studie). Das entspricht einer 63%igen Verringerung des Risikos zu Versterben für die Patienten im Vemurafenibarm im Vergleich zum Dacarbazinarm.

In weiteren Datenschnitten stieg die Hazard Ratio an:

- 31. März 2011 mit Zensierung der Patienten, die in den Dacarbazinarm gewechselt sind (cross-over): 0,44 (95% KI: 0,33; 0,59)
- 31. März 2011 ohne Zensierung der Patienten, die in den Dacarbazinarm gewechselt sind (cross-over): 0,47 (95% KI: 0,35; 0,62)
- 03. Oktober 2011 mit Zensierung der Patienten, die in den Dacarbazinarm gewechselt sind (cross-over): 0,62 (95% KI: 0,49; 0,77)
- 03. Oktober 2011 ohne Zensierung der Patienten, die in den Dacarbazinarm gewechselt sind (cross-over): 0,67 (95% KI: 0,54; 0,84)

Das mediane Überleben der Vemurafenibpatienten konnte wenig belastbar auf 9,23 Monate (95% KI: 8,05; nicht erreicht) geschätzt werden (30. Dezember 2010, klinischer Cut-off der Studie). Das mediane Überleben der Dacarbazinpatienten zu diesem Zeitpunkt betrug 7,75 Monate (95% KI: 6,28; 10,28).

In weiteren Datenschnitten war die Entwicklung des medianen Überlebens, wie folgt:

- 31. März 2011 mit Zensierung der Patienten, die in den Dacarbazinarm gewechselt sind (cross-over):
 - Vemurafenib: nicht erreicht (95% KI: 9,59; nicht erreicht)
 - Dacarbazin: 7,89 (95% KI: 7,62; 9,63)
- 31. März 2011 ohne Zensierung der Patienten, die in den Dacarbazinarm gewechselt sind (cross-over):
 - Vemurafenib: nicht erreicht (95% KI: 9,59; nicht erreicht)
 - Dacarbazin: 8,80 (95% KI: 7,33; 10,28)
- 03. Oktober 2011 mit Zensierung der Patienten, die in den Dacarbazinarm gewechselt sind (cross-over)
 - Vemurafenib: 13,2 (95% KI: 12; 15)
 - Dacarbazin: 9,6 (95% KI: 7,9; 11,8)

- 03. Oktober 2011 ohne Zensierung der Patienten, die in den Dacarbazinarms gewechselt sind (cross-over)
 - Vemurafenib: 13,2 (95% KI: 12; 15)
 - Dacarbazin: 9,9 (95% KI: 9,1; 12,2)

Im Folgenden werden generelle Überlegungen zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ der Studie NO25026 (BRIM3) dargestellt. Anschließend werden die Ergebnisse der beiden Analysen „Hazard Ratio“ und „medianes Überleben“ des Endpunkts „Gesamtüberleben“ der Studie NO25026 (BRIM3) bewertet.

Generelle Überlegungen zum Therapievergleich beim Endpunkt „Gesamtüberleben“

Ob die Auswertung der späteren Datenschnitte noch die für die Nutzenbewertung in diesem Dossier eingangs formulierte Fragestellung adressiert, erscheint fraglich (siehe Abbildung 3, Abbildung 4, Abbildung 5). Für die Nutzenbewertung sind die Therapieunterschiede zwischen Vemurafenib und Dacarbazin relevant. Für diesen strikten Vergleich stehen zum Zeitpunkt des dritten Datenschnittes (3. Oktober 2011) im Minimum 100 vs. 89 (bisher Verstorbene unter ursprünglicher Therapie) bzw. im Maximum 238 vs. 143 Patienten zur Verfügung (bisher Verstorbene unter ursprünglicher Therapie und aktuell noch mit ursprünglicher Therapie behandelte Patienten). Die anderen sind bedingt durch Krankheitsprogression entweder bereits auf eine andere Melanomtherapie (AMT) gewechselt (Datenschnitt: 03. Oktober 2011: 99 versus 138, davon 24 zuvor zu Vemurafenib) oder sind im Falle der Dacarbazinpatienten teilweise auf Vemurafenib gewechselt (Datenschnitt: 03. Oktober 2011: 81; Cross-over durch Protokoll präspezifiziert und seitens des DSMB vom 14. Januar 2011 freigegeben). Unter Umständen erfolgte für die auf Vemurafenib gewechselten Patienten nach Krankheitsprogression ein weiterer Wechsel der Therapie (z.B. auf eine andere Melanomtherapie, siehe Abbildung 4, Abbildung 5). Alle oben genannten Faktoren stellen, ebenso wie die nicht krebsbedingten Todesfälle, eine generelle Schwäche des Endpunktes „Gesamtüberleben“ dar (32).

Die Bedingungen für den Wechsel der Dacarbazinpatienten in den Vemurafenibarm (Cross-over) in Bezug auf die Krankheitsprogression waren, wie folgt:

- Keine andere Zweitlinientherapie erhalten, da beispielsweise keine Krankheitsprogression festgestellt wurde
 - Ausnahme: Patienten mit Krankheitsprogression durch Hirnmetastasen (Bedingung: vier Wochen nach Behandlung eine stabile Erkrankung)

Es ergaben sich folgende Patientenströme:

- Vemurafenib allein,
- Dacarbazin allein,

- Vemurafenib vor anderer Melanomtherapie (AMT),
- Dacarbazin vor anderer Melanomtherapie (AMT),
- Dacarbazin vor Vemurafenib,
- Dacarbazin vor Vemurafenib vor anderer Melanomtherapie (AMT).

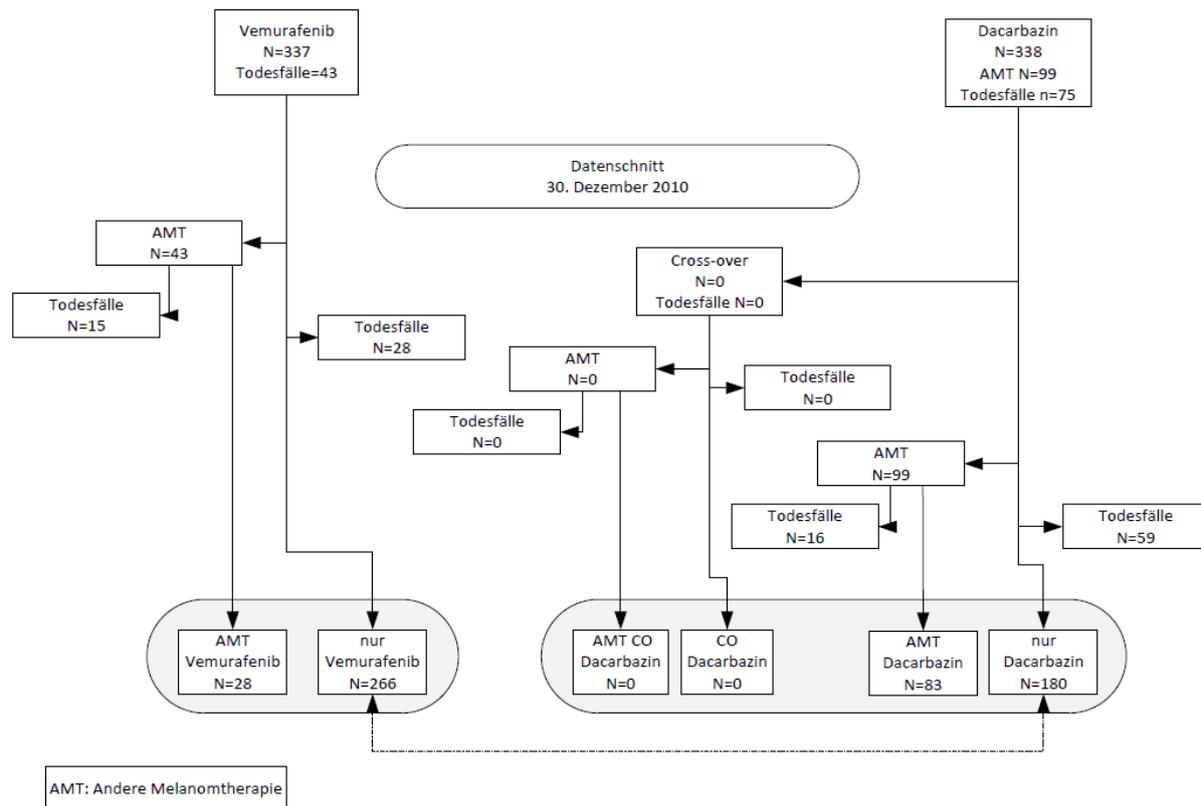


Abbildung 3: Therapiewechsel und Todesfälle der Patienten der Studie NO25026 (BRIM3) (Datenschnitt 30. Dezember 2010)

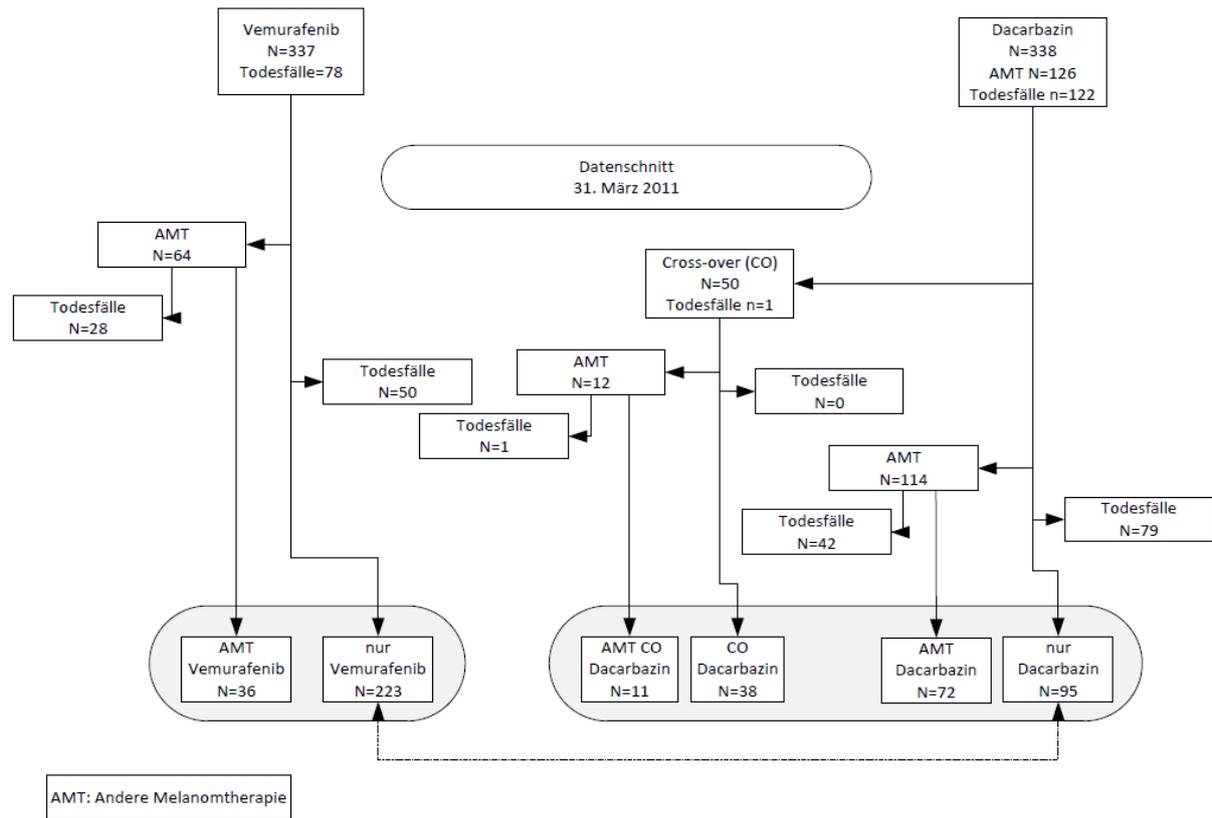


Abbildung 4: Therapiewechsel und Todesfälle der Patienten der Studie NO25026 (BRIM3) (Datenschnitt 31. März 2011)

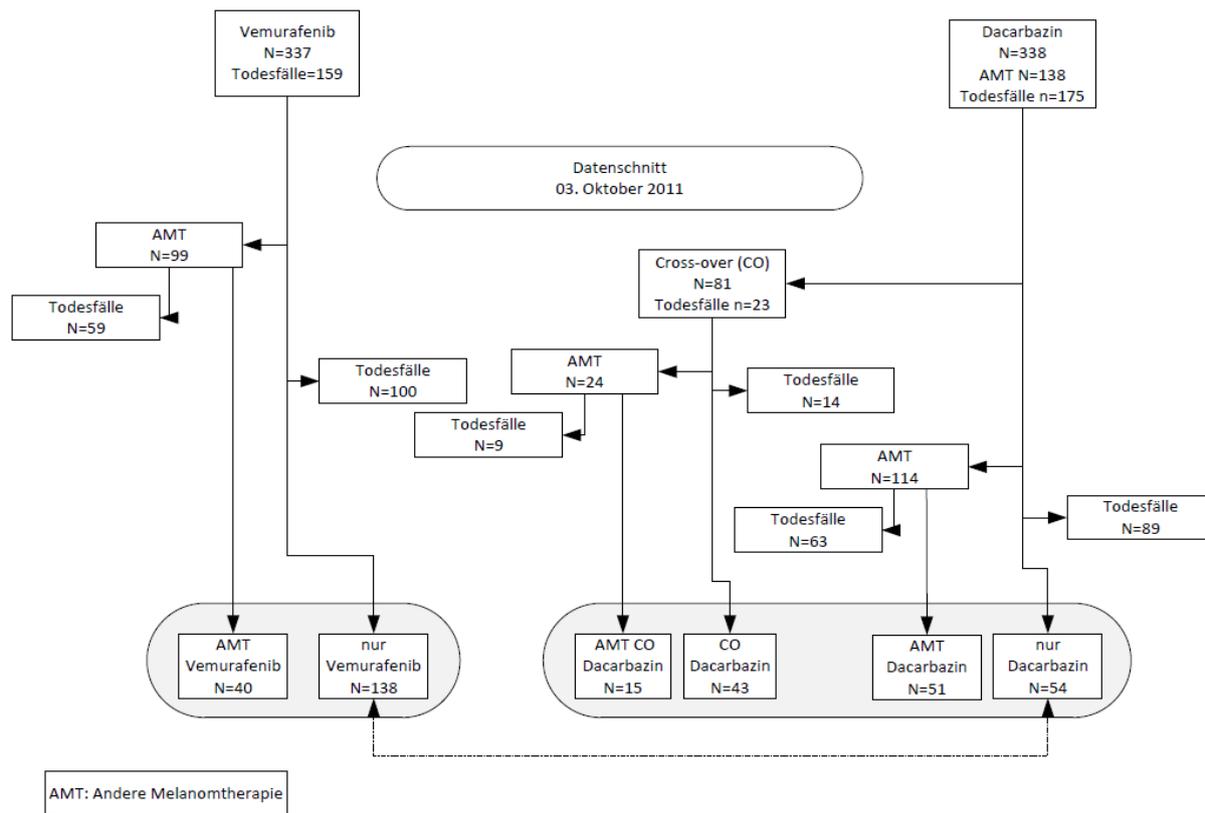


Abbildung 5: Therapiewechsel und Todesfälle der Patienten der Studie NO25026 (BRIM3) (Datenschnitt 03. Oktober 2011)

Das Flußdiagramm verdeutlicht, dass diese Problematik für andere Endpunkte wie beispielsweise das progressionsfreie Überleben weniger gravierend ist. Hier hatten alle Patienten, die auf eine andere Chemotherapie gewechselt sind bereits ein Ereignis im Sinne des Endpunktes „progressionsfreies Überleben“, welches die Voraussetzung für den Therapiewechsel war. Lediglich die „cross-over“-Patienten, die keine Krankheitsprogression durch Hirnmetastasen hatten, stellen hier den Teil der Population dar, der nicht den strikten Vergleich widerspiegelt.

Diese Problematik zwischen dem striktem Vergleich im Sinne der Fragestellung dieser Nutzenbewertung und korrekter statistischer Auswertung ist mehr in der Definition des Endpunktes „Gesamtüberleben“, sowie in der „Cross-over“-Option und dem Therapiewechsel nach Krankheitsprogression begründet, denn in der statistischen Analyse von Überlebenszeitdaten.

Beim ersten Datenschnitt wurde aufgrund des strikten Therapievergleichs die Fragestellung dieser Nutzenbewertung sehr exakt adressiert (s.o.). Bei den späteren Datenschnitten sind die Schätzungen wegen des geringeren Zensierungsanteils zwar robuster, aber dafür werden durch die Mischungen von Therapien in den Behandlungsarmen mehrere Therapien in jedem Arm miteinander verglichen. Der „Therapiemix“ in den jeweiligen Behandlungsarmen

entspricht nicht der eigentlichen Fragestellung. Dies ist eine der generellen Schwächen des Endpunktes „Gesamtüberleben“, die auch von der FDA gesehen wird, indem sie feststellt: das Gesamtüberleben „maybe affected by crossover therapy or sequential therapy“ (32). Da ein sukzessive ansteigender Anteil an Patienten mit anderen Therapieoptionen behandelt wird und dieser Anteil im Dacarbazinarm größer ist und zusätzlich Patienten aus dem Dacarbazinarm in den Vemurafenibarm gewechselt sind, werden die Anteile von Patienten mit gleicher Behandlung trotz ursprünglich unterschiedlicher Randomisierung größer.

Als Konsequenz muss sich die Nutzenbewertung von Vemurafenib am strikten Therapievergleich des ersten Datenschnitts orientieren (vgl. (34)).

Bewertung der Analyse „Hazard Ratio“ des Endpunktes „Gesamtüberleben“

Analyse: Hazard Ratio

Die Hazardfunktion, als Baustein der Hazard Ratio, ist eine eindimensionale Maßzahl (analog dem relativen Risiko) unter Berücksichtigung der Zeit als stetiger Größe. Zur Berechnung werden alle verfügbaren Daten verwendet und die Annahme getroffen, dass die Hazardfunktionen proportional zueinander sind. Diese Annahme ist äquivalent zu der Annahme, dass die Hazard Ratio konstant ist. Die Hazard Ratio ist ein stabiler Schätzer, da die Beobachtungen aller Patienten berücksichtigt werden, wenn die Annahme der proportionalen Hazard-Raten stimmt.

Die Hazard Ratio hat ferner gegenüber dem medianen Überleben den Vorteil, nicht von der Größe der Hazard-Rate abzuhängen.

Das Gesamtüberleben ist eine dichotome Variable, insofern ist eine Responder-Analyse implizit angelegt. Betrachtet man nun die Hazard Ratio als eine auf einem Quotienten basierende Responder-Analyse, so genügt gemäß Lange et al. (2010) der Test auf einfache statistische Signifikanz zum Nachweis der Relevanz (35). Somit ist der Test einer verschobenen Nullhypothese nach Victor (1987) nicht erforderlich (36).

Die Belastbarkeit des Endpunktes „Gesamtüberleben“, analysiert mit der Hazard Ratio, ist durch die frühzeitige Beendigung der Studie aufgrund außerordentlicher Wirksamkeit („early termination due to compelling efficacy“) nicht beeinträchtigt. Die Aussagekraft ist gegeben und der Endpunkt als Nachweis geeignet.

Einordnung und Interpretation der Trends der Analyseergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben analysiert als Hazard Ratio - Entwicklung der Hazard Ratio beziehungsweise Angleichung der Hazard-Raten für das Gesamtüberleben

Durch die steigenden Anteile von Patienten, die trotz ursprünglich unterschiedlicher Randomisierung inzwischen die gleiche Therapie erhalten, gleichen sich als Konsequenz die Hazard-Raten in den Behandlungsrmen sukzessive an. Das Ansteigen der Hazard Ratio spiegelt also in erster Linie die Patientenströme der Studie NO25026 (BRIM3) wider und

weniger eine Reduktion des Behandlungseffektes im Sinne der Fragestellung dieser Nutzenbewertung.

Zusammenfassend können nur die Ergebnisse des ersten Datenschnitts (0,37 (95% KI: 0,26; 0,55)) als valider Schätzer des Behandlungseffektes im Sinne der Fragestellung dieser Nutzenbewertung herangezogen werden.

Bewertung der Analyse „medianes Überleben“ des Endpunktes „Gesamtüberleben“

Das Phase III-Studie NO25026 (BRIM3) war durch die Besonderheit einer vorzeitigen Beendigung aufgrund außerordentlicher Wirksamkeit („early termination due to compelling efficacy“) charakterisiert. Die Konsequenzen dieser Besonderheit lassen sich innerhalb der vorgegebenen Templates nicht vollständig abbilden. Dies macht eine Erweiterung der unter 4.2 beschriebenen Methodik notwendig. Neben dem Verzerrungspotenzial wird zusätzlich die Robustheit der Aussage der Analyse medianes Überleben des Endpunktes „Gesamtüberleben“ näher untersucht und ein möglicher „Ankerpunkt“ beschrieben.

Dazu wurde in drei Schritten vorgegangen:

1. Zunächst werden die Auswirkungen der frühzeitigen Beendigung der Studie sowie der Zensierung der Patienten auf die Belastbarkeit der Analyse des medianen Überlebens dargestellt.
2. Anschließend wird eine Extrapolation des medianen Überlebens auf Basis der Hazard Ratio und dem medianen Überleben der Dacarbazinpazienten der klinischen Studie NO25026 (BRIM3) für alle verfügbaren Datenschnitte (30. Dezember 2010, 31. März 2011, 03. Oktober 2011) durchgeführt.
3. Um weitere „Ankerpunkte“ für das mediane Überleben unter Vemurafenib zu erhalten, wird nach weiteren Studien mit Daten zum Gesamtüberleben gesucht. Damit ergibt sich eine Erweiterung der Fragestellung: Gibt es weitere klinische Studien, die die Unsicherheit des Schätzers zum medianen Überleben aus der Studie NO25026 (BRIM3) reduzieren helfen? Da keine weiteren randomisierten kontrollierten Studien zu Vemurafenib zur Verfügung stehen, wurden anhand von geänderter Ein- und Ausschlusskriterien Studien zur Beantwortung dieser spezifischen Fragestellung identifiziert. Dem Studiendesign entsprechend finden sich die Ergebnisse der Studienidentifikation sowie die Ergebnisse der identifizierten Studien in Abschnitt 4.3.2.3.

Schritt 1: Belastbarkeit der Analyse der medianen Überlebenszeit zum Datenschnitt vom 30. Dezember 2010

Die mediane Überlebenszeit ist das 50%-Quantil der Ereigniszeitverteilung, der früheste Zeitpunkt an dem die geschätzte Überlebensfunktion kleiner oder gleich 0,5 ist, unter der Voraussetzung, dass die Überlebensfunktion unter 0,5 gesunken ist. Dieser Wert wird auf die Zeitachse projiziert und der Wert des entsprechenden Patienten bildet die mediane

Überlebenszeit (analog für die Konfidenzintervallgrenzen). Hierbei sind einige methodische Aspekte erheblich:

- Zensierte Patienten, also solche, die zum Zeitpunkt der Betrachtung noch ohne Ereignis sind, werden bei der Berechnung nicht berücksichtigt bzw. sind ohne Belang (individueller Kaplan-Meier-Schätzer = 1). Sind die Follow-up Zeiten kurz und damit der Zensierungsanteil hoch, so ist das mediane Überleben bezogen auf die Gesamtpopulation ein nicht belastbarer Schätzer (sowohl für den Punktschätzer als auch für die obere Konfidenzintervallgrenze); er schätzt eine zu kurze mediane Überlebenszeit. Einem Vorschlag von Pocock et al. (2002) folgend, sind die Kaplan-Meier Schätzer für bestimmte Zeitpunkte dann nicht belastbar, wenn die Anzahl der Patienten, die über diesen Zeitpunkt hinaus im Follow-up ist, unangemessen klein ist (z.B. Vorschlag von Pocock et al. (2002) <10%) (37).
- Anders als das Hazard Ratio ist der mediane Überlebenszeitunterschied zwischen zwei Behandlungen abhängig von der Größe der zugrundeliegenden Hazard-Rate (38): Je höher die Hazard-Rate der Standardtherapie, desto geringer ist der mediane Überlebensvorteil.

Die Belastbarkeit des Endpunktes „Gesamtüberleben“ analysiert als medianes Überleben ist durch die frühzeitige Beendigung der Studie aufgrund außerordentlicher Wirksamkeit dahingehend beeinträchtigt, dass aufgrund der hohen Anzahl an Patienten ohne Ereignis speziell unter Vemurafenib zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 30. Dezember 2010 nur wenige Daten zur Auswertung zur Verfügung standen. Dementsprechend ist das Ergebnis für diesen Endpunkt mit Vorsicht zu interpretieren und unterschätzt den Effekt von Vemurafenib für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ analysiert als medianes Überleben.

Schritt 2: Unsicherheitsquantifizierung mittels Extrapolation

Die Extrapolation verfolgt nicht das Ziel einer Prädiktion des medianen Überlebens. Anhand der Berechnung soll der Grad der Unsicherheit für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ analysiert als medianes Überleben näher untersucht werden.

Aus der Extrapolation des medianen Überlebens für Vemurafenib (gegeben das mediane Überleben der Dacarbazintherapie sowie die Hazard Ratio beider Behandlungsarme) folgt, dass der Grad der Unsicherheit bezogen auf den Schätzer „medianes Überleben“ für die unterschiedlichen Zeitpunkte der Datenschnitte verschieden groß ist. Die abnehmende Zahl an zensierten Patienten in den Datenschnitten nach dem Datenschnitt vom 30. Dezember 2010 bedingt eine größere Belastbarkeit des Schätzers für das mediane Überleben. Allerdings sind zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 03. Oktober 2011 noch immer knapp 50% der Patienten im Vemurafenibarm zensiert, so dass weiterhin eine Unsicherheit hinsichtlich des medianen Überlebens besteht. Aufgrund dessen wurde für jeden Datenschnitt eine Extrapolation erstellt; die abnehmende Länge des Unsicherheitsintervalls (definiert als $[\min(LCL_{\text{obs}}, LCL_{\text{extrapol}}); \max(UCL_{\text{obs}}, UCL_{\text{extrapol}})]$) von 21,76 (Datenschnitt vom 30. Dezember 2010) über 12,17

(Datenschnitt vom 31. März 2011) auf 6,33 (Datenschnitt vom 03. Oktober 2011) spiegelt die abnehmende Unsicherheit bedingt durch den abnehmenden Zensierungsgrad wider.

Tabelle 4-15: Ergebnisse der Extrapolation für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ analysiert als medianes Überleben (Daten ohne Zensierung der „cross-over“-Patienten)

Datenschnitte Studie NO25026 (BRIM3)	Dacarbazin			Vemurafenib				
	Punkt-schätzer	Unteres Ende des Konfidenzintervalls [LCL _{obs}] ^a	Oberes Ende des Konfidenzintervalls [UCL _{obs}] ^b	Punkt-schätzer	Unteres Ende des Konfidenzintervalls [LCL _{obs}] ^a	Oberes Ende des Konfidenzintervalls [UCL _{obs}] ^b	HR (95% Konfidenzintervall)	
30. Dezember 2010	7,75	6,28	10,28	9,23	8,05	nicht erreicht	0,37 (0,26; 0,55)	
31. März 2011	8,80	7,33	10,28	nicht erreicht	9,59	nicht erreicht	0,47 (0,35; 0,62)	
03. Oktober 2011	9,90	9,10	12,20	13,20	12,00	15,00	0,67 (0,54; 0,84)	
Extrapolation				Punkt-schätzer	Unteres Ende des Konfidenzintervalls [LCL _{extrapol}] ^c	Oberes Ende des Konfidenzintervalls [UCL _{extrapol}] ^d	HR (95% Konfidenzintervall)	Länge des Unsicherheitsintervalls (Monate) ^e
Basis: Datenschnitt 30. Dezember 2010				20,94	14,09	29,81		21,76
Basis: Datenschnitt 31. März 2011				18,72	15,60	21,87		12,28
Basis: Datenschnitt 03. Oktober 2011				14,78	11,79	18,33		6,33
a: untere Grenze des 95% Konfidenzintervalls der beobachteten Werte (Lower confidence level observed) b: obere Grenze des 95% Konfidenzintervalls der beobachteten Werte (Upper confidence level observed) c: untere Grenze des 95% Konfidenzintervalls der extrapolierten Werte (Lower confidence level extrapolated) d: obere Grenze des 95% Konfidenzintervalls der extrapolierten Werte (Upper confidence level extrapolated) e: Die Länge des Unsicherheitsintervalls ist in Monaten angegeben. Das Unsicherheitsintervall errechnet sich aus dem niedrigeren Wert (LCL _{obs} und LCL _{extrapol}) und dem höheren Wert (UCL _{obs} und UCL _{extrapol}) Herleitung der Berechnung siehe (39)								

Einordnung und Interpretation der Trends der Analyseergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ analysiert als medianes Überleben

Die Differenz des medianen Überlebens zwischen den Behandlungsarmen nimmt trotz steigender Hazard Ratio zu. Auch die Robustheit und Aussagesicherheit des Schätzers nimmt für Datenschnitte nach dem 30. Dezember 2010 zu, gleichzeitig nimmt deren Relevanz in Bezug auf den ausschließlichen Effekt von Vemurafenib vs. Dacarbazin ab.

Für spätere Datenschnitte kommt eine Unschärfe hinzu, die sich nicht in der Unsicherheit der Extrapolation widerspiegelt:

- Die Hazard Ratio und das mediane Überleben geben sukzessive weniger den direkten Effekt der Vemurafenibtherapie wider, als vielmehr eine Mischung der Design- (cross-over), und Therapieoptionen innerhalb der Standardtherapie (s.o.).

Anders als das Hazard Ratio ist jedoch der mediane Überlebenszeitunterschied zwischen zwei Behandlungen abhängig von der Größe der zugrundeliegenden Hazard-Raten (38). Mit Abnahme der Hazard-Rate der Standardbehandlung (hier bedingt durch Patienten, die entweder auf Vemurafenib gewechselt sind oder solche die eine andere Chemotherapie erhalten) nimmt die Differenz der Mediane bei gegebener Hazard Ratio zu (38).

Schritt 3: Reduzierung der Unsicherheit des Schätzers für das mediane Überleben der Studie NO25026 (BRIM3) anhand anderer klinischer Studien

Da es keine weiteren randomisierten kontrollierten Studien für Vemurafenib gibt, können an dieser Stelle des Dossiers keine weiteren „Ankerpunkte“ aus randomisierten kontrollierten Studien zur Reduzierung der Unsicherheit des Schätzers für das mediane Überleben der Studie NO25026 (BRIM3) angeführt werden. Es wird stattdessen auf die Ausführung im Abschnitt „4.3.2.3 Weitere Untersuchungen“ verwiesen.

Zusammenfassung Endpunkt Gesamtüberleben

Basierend auf den Überlegungen zu den Patientenströmen und deren Einfluss auf die Aussagekraft der Fragestellung in dieser Nutzenbewertung sind die Daten des frühen Datenschnitts zu verwenden. Zu diesem Datenschnitt ergab sich eine Hazard Ratio von 0,37 (entspricht einer Reduktion des Sterberisikos von 63%). Das mediane Überleben der Vemurafenibpatienten wurde zu diesem Zeitpunkt auf 9,23 Monate (95% KI: 8,05; nicht erreicht) geschätzt (30. Dezember 2010, klinischer Cut-off der Studie). Das mediane Überleben der Dacarbazinpatienten zu diesem Zeitpunkt betrug 7,75 Monate (95% KI: 6,28; 10,28). Diese Ergebnisse haben die Einschränkung, dass das mediane Überleben zu diesem Zeitpunkt eine sehr konservative Schätzung ist, die zudem wegen der vielen Zensierungen noch wenig robust ist. Über eine Extrapolation ist diese Unsicherheit quantifizierbar. Spätere Datenschnitte und eventuelle weitere Daten können ebenso wie weitere „Ankerpunkte“ eine vorsichtige Annäherung an die tatsächlichen Werte ermöglichen.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.2 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 4-16: Operationalisierung des Endpunktes „progressionsfreies Überleben“

Studie	Operationalisierung
NO25026 (BRIM3)	<p>Ko-primärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben, definiert als 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 Ereignis gewertet. Der Endpunkt wurde analysiert als Hazard Ratio und als medianes Überleben.</p> <p>Patienten, die zum Zeitpunkt der abschließenden Analyse noch am Leben waren und keine Krankheitsprogression aufwiesen wurden zensiert zum Zeitpunkt der letzten verwertbaren Tumorbeurteilung. Das progressionsfreie Überleben der Patienten, welche keine Tumorbeurteilung nach Behandlungsbeginn aufwiesen und nicht verstorben waren, wurde auf den Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</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 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „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
NO25026 (BRIM3)	niedrig	nein	ja	nein	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die ITT-Population für die Auswertung des progressionsfreien Überlebens weist in beiden Behandlungsarmen eine Abweichung von >10% zur Anzahl der randomisierten Patienten auf:

- randomisiert in den Vemurafenibarm: 337
Vemurafenibpatienten in der Auswertung des progressionsfreien Überlebens: 275
Abweichung: 18,4%
- randomisiert in den Dacarbazinarm: 338
Dacarbazinpatienten in der Auswertung des progressionsfreien Überlebens: 274
Abweichung: 18,9%

Die Abweichung kann dadurch begründet werden, dass die Voraussetzungen für die Auswertung des progressionsfreien Überlebens (zweite Tumorbeurteilung) nicht für alle Patienten zum Zeitpunkt des Datenschnitts zur vorzeitigen Beendigung der Studie aufgrund außerordentlicher Wirksamkeit gegeben waren. Daher wird die Umsetzung des ITT-Prinzips trotz der Abweichungen als adäquat beurteilt.

Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte waren für den Endpunkt „progressionsfreies Überleben“ nicht vorhanden.

Da es sich bei der Studie NO25026 (BRIM3) um eine offene Studie handelt und 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) ist das Verzerrungspotenzial des Endpunktes „progressionsfreies Überleben“ als „hoch“ einzuschätzen.

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 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt „progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)		
NO25026 (BRIM3)	Datenschnitt 30. Dezember 2010	Vemurafenib (N = 275)	Dacarbazin (N = 274)
	Anzahl der Ereignisse	104	182
	Hazard Ratio	0,26	
	95% Konfidenzintervall	(0,20; 0,33)	
	p-value (Log-Rank Test, zweiseitig)	<0,0001	
	6-Monate event-free Rate	47%	12%
	95% Konfidenzintervall	(38%; 55%)	(7%; 18%)
	Kaplan-Meier Schätzer des Median (Monate)	5,32	1,61
	95% Konfidenzintervall	(4,86; 6,57)	(1,58; 1,74)
Im Folgenden ist die Ergebnistabelle aus dem Studienbericht der Vollständigkeit halber eingefügt.			

Unstratifizierte Analyse des progressionsfreien Überlebens		
Analysepopulation: gemäß unten genannter Definition der Analysepopulation		
	Vemurafenib (N = 275)	Dacarbazin (N = 274)
ausgewertete Patienten	275 (100%)	274 (100%)
Patienten mit Ereignis	104 (37,8%)	182 (66,4%)
Patienten ohne Ereignis	171 (62,2%)	92 (33,6%)
Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median ^a	5,32	1,61
95% KI für den Median ^b	[4,86; 6,57]	[1,58; 1,74]
25%- und 75%- Quartile	3,25; 7,23	1,41; 3,48
Wertebereich ^c	0,03 bis 9,17	0,03 bis 8,80
p-Wert (Log-Rank Test)	<0,0001	
Hazard Ratio (unstratifiziert)		
95% KI	0,26 [0,20; 0,33]	
Werte für den 6-Monats Zeitraum		
Gefährdete Patienten (patients at risk) ^d	35	10
Rate, Patienten ohne Ereignis ^e	0,47	0,12
95% KI der Rate, Patienten ohne Ereignis ^f	[0,38; 0,55]	[0,07; 0,18]

Datenschnitt für die Auswertung war der 30. Dezember 2010.
In die Analysepopulation für das progressionsfreie Überleben waren alle Patienten eingeschlossen, die bis zum 27. Oktober 2010 randomisiert wurden.

a: Kaplan-Meier Schätzer
b: 95% KI des Medians (berechnet nach Brookmeyer und Crowley).
c: Schließt zensierte Beobachtungen ein.
d: Anzahl der Patienten im entsprechenden Behandlungsarm, bei denen bis zum Ende von Monat 6 kein Ereignis auftrat und die nicht zensiert wurden.
e: Kaplan-Meier Schätzer der Rate an Patienten ohne Ereignis nach sechs Monaten.
f: Zur Schätzung des Standardfehlers wurde die Formel von Greenwood verwendet.
KI: Konfidenzintervall

Ko-primärer Endpunkt zur Bewertung der Wirksamkeit war der Endpunkt „progressionsfreies Überleben“, analysiert als Hazard Ratio und als medianes Überleben. Die Studienpopulation für den primären Endpunkt bestand aus allen Patienten, welche entweder in den Vemurafenib- oder den Dacarbazinarm randomisiert wurden.

Die Population für die Analyse des progressionsfreien Überlebens bestand aus allen ITT-Patienten, die bis zum 27. Oktober 2010 randomisiert wurden (mindestens 9 Wochen vor dem klinischen Enddatum der Studie: 30. Dezember 2010). Das 9-Wochen Intervall wurde gewählt, um sicherzustellen, dass die Patienten ihre erste geplante Tumorbeurteilung per Computertomographie nach Behandlungsbeginn erhalten konnten (gemäß Studienprotokoll

nach 6 Wochen, +/- 7 Tage). 549 ITT Patienten (275 Patienten im Vemurafenib- und 274 im Dacarbazinarm) wurden mindestens 9 Wochen vor dem Enddatum der Studie randomisiert und waren daher für die Analyse des progressionsfreien Überlebens geeignet.

In der Population von 549 ITT Patienten, die für die Analyse des progressionsfreien Überlebens geeignet waren, wurden insgesamt 286 Krankheitsprogressionen und Todesfälle ermittelt: 104 im Vemurafenib- und 182 in der Dacarbazinarm.

Die Analyse des progressionsfreien Überlebens zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens für den Vemurafenibarm ($p < 0,0001$, Log-Rank Test). Die Hazard Ratio für Krankheitsprogression oder Mortalität im Vemurafenibarm verglichen mit den Patienten im Dacarbazinarm war 0,26 (95% Konfidenzintervall: 0,20; 0,33). Das entspricht einer 74%igen Verringerung des Risikos einer Krankheitsprogression oder des Todes für den Vemurafenibarm.

Die Kaplan-Meier Schätzer für das mediane progressionsfreie Überleben waren 5,32 Monate (95% KI: 4,86; 6,57) für Patienten im Vemurafenibarm und 1,61 Monate (95% KI: 1,58; 1,74) für Patienten im Dacarbazinarm.

Für die Datenschnitte vom 31. März 2011 und 03. Oktober 2011 liegen keine Daten zum progressionsfreien Überleben vor, da dieses bereits im dargestellten Datenschnitt vom Dezember als Hazard Ratio und medianes progressionsfreies Überleben final analysiert wurde. Die folgenden Datenschnitte fokussierten nur auf das Gesamtüberleben.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.3 Tumoransprechen („beste Gesamtansprechrage“, „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 4-19: Operationalisierung des Endpunkts „Tumoransprechen“ („beste Gesamtansprechrates“, „Anprechdauer“ und „Zeit bis zum Ansprechen“)

Studie	Operationalisierung
NO25026 (BRIM3)	<p>Sekundärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie war das Tumoransprechen, repräsentiert durch:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Beste Gesamtansprechrates (best overall response rate, BORR) - Anprechdauer (duration of response) - Zeit bis zum Ansprechen (time to response) <p><u>Beste Gesamtansprechrates</u></p> <p>Die „beste Gesamtansprechrates“ war definiert als vollständiges (complete response, CR) oder teilweises Tumoransprechen (partial response, PR), welches per RECIST Version 1.1 (für weitere Details zu RECIST Version 1.1, (40)) bestätigt wurde. Das beste Gesamtansprechen (best overall response) wurde auf der Basis des bestätigten Tumoransprechens bei der letzten Tumorbeurteilung festgelegt. Auswertbare Patienten, die diesen Kriterien nicht entsprachen, wurden als Non-Responder gewertet. Dies schließt Patienten ein, die nie die Studienmedikation Vemurafenib erhalten haben sowie behandelte Patienten, bei denen nach Behandlungsbeginn keine Tumorbeurteilung erfolgte.</p> <p><u>Anprechdauer</u></p> <p>Die Anprechdauer wurde bei den Patienten ausgewertet, die die Kriterien für beste Gesamtansprechrates erfüllten. Die Anprechdauer war definiert als Zeitpunkt des frühesten qualifizierten Ansprechens bis zur Krankheitsprogression oder Tod unabhängig von der Todesursache.</p> <p>Bei Patienten, die nach dem qualifizierten Ansprechen am Leben und ohne Progression waren, wurde die Anprechdauer auf den Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung nach dem Daten Cut-Off der Studie zensiert.</p> <p><u>Zeit bis zum Ansprechen</u></p> <p>Die Zeit bis zum Ansprechen wurde bei den Patienten ausgewertet, die die Kriterien für beste Gesamtansprechrates erfüllten. Die Zeit bis zum Ansprechen war definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum frühesten qualifizierten Ansprechen.</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 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Tumoransprechen“ („beste Gesamtansprechrage“, „Ansprechdauer“ und „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
NO25026 (BRIM3)	niedrig	nein	unklar	nein	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt „Tumoransprechen“ repräsentiert durch die „beste Gesamtansprechrage“, 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 Gesamtansprechrage“, die „Ansprechdauer“ und die „Zeit bis zum Ansprechen“, als „hoch“ zu beurteilen.

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ („beste Gesamtansprechrates“, „Anprechdauer“ und „Zeit bis zum Ansprechen“) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)		
NO25026 (BRIM3)	Datenschnitt 30. Dezember 2010	Vemurafenib (N = 219)	Dacarbazin (N = 220)
	Ansprechrates (bestätigt)	106 (48,4%)	12 (5,5%)
	95% Konfidenzintervall	(41,6%; 55,2%)	(2,8%; 9,3%)
	p-value (Chi-squared test)	<0,0001	

Beste Gesamtansprechrates

Analysepopulation: gemäß unten genannter Definition der Analysepopulation

	Vemurafenib (N = 219)	Dacarbazin (N = 220)
Patienten mit Ansprechen auf die Behandlung ^a	106 (48,4%)	12 (5,5%)
Patienten ohne Ansprechen auf die Behandlung	113 (51,6%)	208 (94,5%)
95% KI für die Ansprechrates ^b	[41,6; 55,2]	[2,8; 9,3]
Unterschied der Ansprechrates zwischen den Behandlungsarmen		42,95%
95% KI für den Unterschied der Ansprechrates ^c		[35,4%; 50,5%]
p-Wert (Chi-Quadrat Test mit Schouten Korrektur)		0,0001
Odds Ratio (Chancenverhältnis)		16,26
95% KI der Odds Ratio		[8,58; 30,81]
Vollständiges Ansprechen (complete response, CR) ^d	2 (0,9%)	0 (0,0%)
95% KI für CR	[0,1; 3,3]	[0,0; 1,7]
Teilweises Ansprechen (partial response, PR) ^d	104 (47,5%)	12 (5,5%)
95% KI für PR	[40,7; 54,3]	[2,8; 9,3]
Stabile Erkrankung (stable disease, SD) ^d	81 (37,0%)	53 (24,1%)
95% KI für SD	[30,6; 43,8]	[18,6; 30,3]
Progrediente Erkrankung (progressive disease, PD) ^d	23 (10,5%)	103 (46,8%)
95% CI für PD	[6,8; 15,3]	[40,1; 53,6]
Fehlende Werte (keine Bewertung des Ansprechens)	9 (4,1%)	52 (23,6%)

Datenschnitt für die Auswertung war der 30. Dezember 2010.

In die Analysepopulation für das Tumoransprechen (beste Gesamtansprechrates) waren alle Patienten eingeschlossen, die bis zum 22. September 2010 randomisiert wurden.

Das Tumoransprechen (CR, PR, SD und PD) basierte auf den RECIST v1.1 Kriterien; für das vollständige (CR) oder teilweise (PR) Tumoransprechen war eine Bestätigung erforderlich.

KI: Konfidenzintervall

a: Alle Patienten mit bestätigtem vollständigem oder teilweisem Tumoransprechen (CR oder PR).

b: 95% KI für eine binomial-verteilte Variable in der Einstichproben-Situation gemäß der Pearson-Clopper Methode.

c: 95% KI für den Unterschied von zwei Raten nach Hauck-Anderson.

d: Definition gemäß RECIST Kriterien Version 1.1 (40)

Ansprechdauer

Analysepopulation: gemäß unten genannter Definition der Analysepopulation

	Vemurafenib (N = 219)	Dacarbazin (N = 220)
ausgewertete Patienten	106 (100%)	12 (100%)
Patienten mit Ereignis	30 (28,3%)	2 (16,7%)
Patienten ohne Ereignis	76 (71,7%)	10 (83,3%)
Zeit bis zum Ereignis (Monate)		
Median ^a	5,49	- ^b
95% KI für Median ^c	[3,98; 5,72]	[4,60; -]
25%- und 75%- Quartile	3,68; 6,60	4,60;..
Wertebereich ^d	1,22 bis 7,62	1,18 bis 5,55
p-Wert (Log-Rank Test)		0,3619

Datenschnitt für die Auswertung war der 30. Dezember 2010.

In die Analysepopulation für das Tumoransprechen (beste Gesamtansprechrate) waren alle Patienten eingeschlossen, die bis zum 22. September 2010 randomisiert wurden.

a: Kaplan-Meier Schätzer

b: Da die Ergebnisse des Dacarbazinarms auf einer geringen Patientenzahl (n=12) basieren, müssen diese mit Vorsicht interpretiert werden.

c: 95% KI des Medians (berechnet nach Brookmeyer und Crowley).

d: Schließt zensierte Beobachtungen ein.

KI: Konfidenzintervall; - : nicht erreicht

Zeit bis zum Ansprechen Analysepopulation: gemäß unten genannter Definition der Analysepopulation		
	Vemurafenib (N = 219)	Dacarbazin (N = 220)
Anzahl der Patienten mit Tumoransprechen (%)		
n	106	12
Zeit bis zum Ansprechen (Monate)		
n	106	12
Mittelwert	1,66	2,87
Standardabweichung	0,70	1,32
Median	1,45	2,72
Q1-Q3	1,4-1,6	1,8-3,2
Minimum-Maximum	1,0-5,5	1,6-5,8

Datenschnitt für die Auswertung war der 30. Dezember 2010.
In die Analysepopulation für das Tumoransprechen (beste Gesamtansprechrates) waren alle Patienten eingeschlossen, die bis zum 22. September 2010 randomisiert wurden.
Patienten mit bestätigtem vollständigen oder teilweisen Tumoransprechen (CR oder PR).

Beste Gesamtansprechrates

Die beste Gesamtansprechrates war ein sekundärer Endpunkt in der Studie NO25026 (BRIM3). 439 Patienten wurden mindestens 14 Wochen vor dem klinischen Enddatum der Studie (30. Dezember 2010) randomisiert (219 Patienten in der Vemurafenib- und 220 in der Dacarbazinarm) und waren daher in der Analyse zur besten Gesamtansprechrates auswertbar.

106 von 219 Patienten im Vemurafenibarm und 12 von 220 Patienten im Dacarbazinarm zeigten ein bestätigtes Tumoransprechen. Die Ansprechrates im Vemurafenibarm betrug 48,4% (95% KI: 41,6%; 55,2%) und 5,5% (95% KI: 2,8%; 9,3%) im Dacarbazinarm ($p < 0,0001$, Chi-squared Test mit Schouten Korrektur).

Der Unterschied bezüglich des besten Gesamtansprechens betrug 42,95% (95% KI: 35,4%: 50,5%) zugunsten des Vemurafenibarms.

Zwei der 219 Patienten im Vemurafenibarm zeigten ein vollständiges Tumoransprechen. Kein Patient im Dacarbazinarm wies ein vollständiges Tumoransprechen auf. Für neun Patienten im Vemurafenibarm und 52 Patienten im Dacarbazinarm lag keine Bewertung zum Tumoransprechen zum Zeitpunkt der Auswertung vor (ausgewertet als non-responder). Dies mag teilweise dadurch begründet sein, dass ein größerer Teil der Patienten im Dacarbazinarm keine Behandlung mit der zugewiesenen Therapieoption erhielt als im Vemurafenibarm (48 im Dacarbazinarm und zwei im Vemurafenibarm).

Ansprechdauer

Die Analyse der Ansprechdauer umfasst die Responder im Vemurafenib- (n=106) und im Dacarbazinarm (n=12). Da die Ergebnisse des Dacarbazinarms auf einer geringen Patientenzahl (n=12) basieren, müssen diese mit Vorsicht interpretiert werden.

Der Kaplan-Meier Schätzer für die mediane Ansprechdauer war 5,49 Monate (95% KI: 3,98; 5,72) für den Vemurafenibarm und wurde nicht erreicht für den Dacarbazinarm (95% KI: 4,60; nicht erreicht).

Zum Zeitpunkt der Analyse reichte die Ansprechdauer von 1,22 bis 7,62 Monate im Vemurafenib- und von 1,18 bis 5,55 Monate im Dacarbazinarm.

Zeit bis zum Ansprechen

Der Endpunkt „Zeit bis zum Ansprechen“ wurde für die Patienten ausgewertet, die ein bestätigtes Tumoransprechen aufwiesen. Die Tumorbeurteilungen wurden in den ersten 12 Wochen der Behandlung alle 6 und danach alle 9 Wochen durchgeführt.

Für die 106 bestätigten Responder im Vemurafenibarm betrug die mediane Zeit bis zum Ansprechen 1,45 Monate (1,0 bis 5,5 Monate). Die Mehrheit der Responder (75%) sprach bereits zum Zeitpunkt der ersten Tumorbeurteilung nach Studienbeginn auf die Behandlung mit Vemurafenib an (1,6 Monate).

Für die 12 bestätigten Responder im Dacarbazinarm betrug die mediane Zeit bis zum Ansprechen 2,72 Monate (1,6 bis 5,8 Monate). Die Mehrheit der Responder (75%) sprach zum Zeitpunkt der zweiten Tumorbeurteilung nach Studienbeginn auf die Behandlung mit Dacarbazin an (3,2 Monate). Da die Ergebnisse des Dacarbazinarms auf einer geringen Patientenzahl (n=12) basieren, müssen diese mit Vorsicht interpretiert werden.

Für die Datenschnitte vom 31. März 2011 und 03. Oktober 2011 liegen keine Daten zum Tumoransprechen vor, da dieses bereits im dargestellten Datenschnitt vom Dezember final analysiert wurde. Die folgenden Datenschnitte fokussierten nur auf das Gesamtüberleben.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.4 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 4-22: Operationalisierung des Endpunktes „unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
NO25026 (BRIM3)	<p>Sekundärer Endpunkt der Studie waren unerwünschte Ereignisse.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß Medical Dictionary for 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 (42) dargestellt. Patienten, bei denen dasselbe Ereignis mehr als einmal auftrat, wurden bei der Berechnung der Häufigkeiten nur einmal mit dem höchsten NCI-CTCAE Grad gezählt.</p> <p>Die folgenden Informationen zu Sicherheit wurden zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschte Ereignisse - Unerwünschte Ereignisse nach NCI-CTCAE Grad 3 oder höher - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - Arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse (nach Einschätzung des Prüfarztes) - Schwerwiegende arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse (nach Einschätzung des Prüfarztes) - Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führten - Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Behandlungsunterbrechung oder Dosisveränderung führten - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (vordefiniert als kutanes Plattenepithelkarzinom [cuSCC]; Ausschlag oder Lichtempfindlichkeitsreaktionen, Abweichungen der Laborwerte der Leber (LFT), Arthralgien, Abgeschlagenheit und Verlängerung der kardialen Repolarisation und Arrhythmien) - Unerwünschte Ereignisse getrennt nach Alter, Geschlecht, Rasse und V-600 Mutationsstatus (siehe Subgruppenanalysen)

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 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „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
NO25026 (BRIM3)	niedrig	nein	Nicht zutreffend ^a	nein	nein	niedrig
a: vollständige Auswertung durch Safety set ‚as treated‘ → daher kein Verzerrungspotenzial						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auch wenn es sich bei der Studie NO25026 (BRIM3) um eine offene Studie handelt, ist der Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ wenig verzerrungsanfällig hinsichtlich eines offenen Studiendesigns. Zudem macht das grundsätzlich verschiedene Nebenwirkungsprofil der untersuchten Substanzen eine Verblindung obsolet.

Eine Auswertung der Safety-Endpunkte mittels des ITT-Prinzips ist nicht lege artis und würde auch der Intention der Safety-Analyse widersprechen. Die vollständige Auswertung erfolgte durch die Safety Population als „as treated“.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor.

In der Studie NO25026 (BRIM3) ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ als „niedrig“ zu beurteilen.

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

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)		
NO25026 (BRIM3)	Überblick über die unerwünschten Ereignisse und Todesfälle		
	Überblick über die unerwünschten Ereignisse und Todesfälle (Safety Population, Datenschnitt 30. Dezember 2010)		
		Vemurafenib (N = 336)	Dacarbazin (N = 282)
	Unerwünschtes Ereignis	Anzahl (%) der Patienten	
	Beliebiges UE	326 (97)	253 (90)
	UEs des Grad 3 oder höher	168 (50)	86 (30)
	UEs Grad 3	163 (49)	74 (26)
	UEs Grad 4	13 (4)	22 (8)
	UEs Grad 5	6 (2)	6 (2)
	Schwerwiegende UEs	110 (33)	45 (16)
	Arzneimittelbedingte UEs	316 (94)	194 (69)
	Schwerwiegende, arzneimittelbedingte UEs	88 (26)	15 (5)
	UEs, die zum Therapieabbruch führten	19 (6)	12 (4)
UEs, die zur Dosismodifikation/Unterbrech- ung führten	129 (38)	44 (16)	
Todesfälle: Dacarbazin N = 66 (23%), Vemurafenib N = 42 (13%)			
Todesfälle innerhalb von 28 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation: Dacarbazin N = 16 (5,5%), Vemurafenib N = 22 (6,5%)			
Die Todesfälle basierten auf der Population der behandelten Patienten (all-treated), N = 289 für Dacarbazin und N = 336 für Vemurafenib			
Dacarbazinarm: 63 von 66 Todesfällen durch Krankheitsprogression;			
Vemurafenibarm: 35 von 42 Todesfällen durch Krankheitsprogression.			
KI: Konfidenzintervall			
UE: Unerwünschtes Ereignis			

Unerwünschte Ereignisse, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in einem der beiden Behandlungsarme auftraten		
Systemorganklasse / unerwünschtes Ereignis	Vemurafenib N = 336 Anzahl (%)	Dacarbazin N = 282 Anzahl (%)
Gesamter Körper		
Anzahl der Patienten mit mind. 1 UE	326 (97)	253 (90)
Gesamtanzahl der UEs	3469	1274
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Anzahl der Patienten mit mind. 1 UE	213 (63)	182 (65)
Übelkeit	101 (30)	115 (41)
Diarrhö	84 (25)	34 (12)
Erbrechen	50 (15)	67 (24)
Obstipation	32 (10)	65 (23)
Abdominalschmerzen	19 (6)	12 (4)
Schmerzen im oberen Abdomen	23 (7)	5 (2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Anzahl der Patienten mit mind. 1 UE	302 (90)	53 (19)
Ausschlag	121 (36)	3 (1)
Alopezie	117 (35)	6 (2)
Lichtempfindlichkeitsreaktionen	101 (30)	10 (4)
Pruritus	74 (22)	4 (1)
Hyperkeratose	67 (20)	-
trockene Haut	54 (16)	3 (1)
Erythem	38 (11)	4 (1)
Aktinische Keratose	21 (6)	9 (3)
Makulopapulöser Ausschlag	29 (9)	1 (<1)
palmar-plantares Erythrodyssäthesie-Syndrom	22 (7)	1 (<1)
Läsion der Haut	21 (6)	1 (<1)
Keratosi pilaris	17 (5)	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Anzahl der Patienten mit mind. 1 UE	213 (63)	142 (50)
Abgeschlagenheit	112 (33)	87 (31)
Pyrexie	59 (18)	25 (9)
periphere Ödeme	50 (15)	13 (5)
Asthenie	28 (8)	22 (8)
Schmerzen	22 (7)	14 (5)
Schüttelfrost	17 (5)	3 (1)

Systemorganklasse / unerwünschtes Ereignis Fortsetzung	Vemurafenib N = 336 Anzahl (%)	Dacarbazin N = 282 Anzahl (%)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
Anzahl der Patienten mit mind. 1 UE	225 (67)	67 (24)
Arthralgie	165 (49)	9 (3)
Schmerzen in den Extremitäten	45 (13)	17 (6)
Myalgie	39 (12)	4 (1)
Rückenschmerzen	20 (6)	13 (5)
Schmerzen des Bewegungsapparates	21 (6)	9 (3)
Erkrankungen des Nervensystems		
Anzahl der Patienten mit mind. 1 UE	152 (45)	67 (24)
Kopfschmerzen	72 (21)	26 (9)
Dysgeusie	44 (13)	9 (3)
Schwindelgefühl	20 (6)	10 (4)
Parästhesie	15 (4)	13 (5)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)		
Anzahl der Patienten mit mind. 1 UE	144 (43)	25 (9)
Hautpapillome	62 (18)	-
Kutanes Plattenepithelkarzinom	40 (12)	1 (<1)
Keratoakanthom	27 (8)	-
Seborrhoische Keratose	24 (7)	3 (1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Anzahl der Patienten mit mind. 1 UE	101 (30)	49 (17)
Nasopharyngitis	17 (5)	9 (3)
Untersuchungen		
Anzahl der Patienten mit mind. 1 UE	93 (28)	37 (13)
Gewichtsabnahme	20 (6)	6 (2)
Anstieg alkalische Phosphatase im Blut	25 (7)	-
Alanin-Aminotransferase Anstieg	18 (5)	3 (1)

Systemorganklasse / unerwünschtes Ereignis Fortsetzung	Vemurafenib N = 336 Anzahl (%)	Dacarbazin N = 282 Anzahl (%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Anzahl der Patienten mit mind. 1 UE	74 (22)	53 (19)
Husten	23 (7)	16 (6)
Atemnot	19 (6)	20 (7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Anzahl der Patienten mit mind. 1 UE	74 (22)	33 (12)
verminderter Appetit	53 (16)	20 (7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Anzahl der Patienten mit mind. 1 UE	32 (10)	51 (18)
Neutropenie	2 (<1)	32 (11)
Anämie	17 (5)	15 (5)
Thrombozytopenie	4 (1)	14 (5)
Psychiatrische Erkrankungen		
Anzahl der Patienten mit mind. 1 UE	51 (15)	28 (10)
Schlafstörung	19 (6)	12 (4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Anzahl der Patienten mit mind. 1 UE	52 (15)	14 (5)
Sonnenbrand	31 (9)	-
Für die Kodierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 13.1 verwendet. Prozentanteile basieren auf n. Sofern ein unerwünschtes Ereignis bei einem Patienten mehrfach auftrat, wurde es nur einmal gezählt. Fehlende bevorzugte Begriffe gemäß MedDRA wurden durch die Bezeichnung des Prüfarztes ersetzt.		
UE: Unerwünschtes Ereignis; - : kein unerwünschtes Ereignis vorhanden.		

Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse des Schweregrads ≥ 3

Der Anteil der Patienten, die unerwünschte Ereignisse des Schweregrads ≥ 3 hatten, war 50% im Vemurafenibarm und 30% im Dacarbazinarm. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse des Schweregrads ≥ 3 im Vemurafenibarm waren (bevorzugte Begriffe gemäß MedDRA, preferred terms): Plattenepithelkarzinome der Haut (11%, gemäß Sponsor als unerwünschtes Ereignis des Schweregrads 3 zu berichten) und Ausschlag (8%). Unerwünschte Ereignisse des Schweregrads 4 waren häufiger im Dacarbazinarm (8%) als im Vemurafenibarm (4%). Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen des Schweregrads 5 war in beiden Gruppen vergleichbar (2%).

Unerwünschte Ereignisse des Schweregrads 4

Das Auftreten von lebensbedrohlichen Ereignissen des Schweregrads 4 war im Vemurafenibarm geringer (13 Patienten, 4% mit 14 unerwünschten Ereignissen) als im Dacarbazinarm (22 Patienten, 8% mit 27 unerwünschten Ereignissen).

Unerwünschte Ereignisse des Schweregrads 4 im Vemurafenibarm waren: Lungenembolie (3 Patienten), erhöhte Gammaglutamyltransferase (2 Patienten), erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut (1 Patient), erhöhtes Bilirubin im Blut (1 Patient), erhöhte Lipase (1 Patient), Ageusie (1 Patient), intraventrikuläre Blutung (1 Patient), Pneumonie (1 Patient), Pneumothorax (1 Patient), Atemnot (1 Patient), Neutropenie (1 Patient).

Bis zum Cut-off der Studie NO25026 (BRIM3) (30. Dezember 2010) wurden unerwünschte Ereignisse des Schweregrads 4 bei fünf Patienten mit sechs unerwünschten Ereignissen des Schweregrads 4 als arzneimittelbedingt eingeschätzt:

Drei arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse des Schweregrads 4 im Vemurafenibarm waren erhöhte Leberfunktionswerte:

1. Wiederholte Anstiege des Gesamtbilirubins verbunden mit erhöhter alkalischer Phosphatase und Alanin-Aminotransferase, welche zum Therapieabbruch führten.
2. Bei zwei Patienten: Erhöhte Gammaglutamyltransferase ohne begleitenden Anstieg des Gesamtbilirubins. Die erhöhte Gammaglutamyltransferase sprach auf eine Therapieunterbrechung. Die Therapie wurde fortgesetzt.

Die anderen unerwünschten Ereignisse des Schweregrads 4 bei den verbleibenden zwei Patienten waren Neutropenie, Ageusie, und erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut, welche während des Studienverlaufs durch eine Dosismodifikation behoben wurden. Obwohl das unerwünschte Ereignis des Schweregrads 4 „erhöhte Lipase“ bis zum Cut-off der Studie nicht als arzneimittelbedingt eingeschätzt wurde, wurde es vom Prüfarzt nach dem Cut-off als arzneimittelbedingt definiert.

Die verbleibenden unerwünschten Ereignisse des Schweregrads 4 wurden nicht als arzneimittelbedingt eingeschätzt, sondern ein Zusammenhang mit der zugrundeliegenden Krebserkrankung vermutet.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten (Schweregrad 5)

Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen, die zum Tod führten (unerwünschtes Ereignis Schweregrad 5), war in beiden Behandlungsarmen gleich (6 Patienten, 2%).

Unerwünschte Ereignisse des Schweregrads 5, die zum Tode führten, im Vemurafenibarm waren: Metastasen des zentralen Nervensystems, Schlaganfall, intrakranielle Tumorblutung, Pneumonie, generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes und Herzversagen.

1. Ein unerwünschtes Ereignis des Schweregrads 5 wurde als arzneimittelbedingt eingeschätzt: intrakranielle Tumorblutung (blutende oder wachsende zerebrale Metastase oder Schlaganfall unabhängig von der zerebralen Metastase). Ein Einfluss von Vemurafenib konnte nicht ausgeschlossen werden.

Todesfälle

Bis zum Cut-off der Studie NO25026 (BRIM3) (30. Dezember 2010) verstarben im Vemurafenibarm 42 Patienten (13%) im Studienverlauf und 22 Patienten (6,5%) innerhalb von 28 Tagen nach der letzten Vemurafenibdosis. Im Dacarbazinarm verstarben 66 Patienten (23%) während des Studienverlaufs und 16 Patienten (5,5%) innerhalb von 28 Tagen nach der letzten Dacarbazindosis.

Tabelle 4-25: Todesfälle nach primärer Ursache in der Studie NO25026 (BRIM3) (gemäß MedDRA Kodierung)

Primäre Todesursache	Vemurafenib N = 336 Anzahl (%)	Dacarbazin N = 289 Anzahl (%)
Todesfälle insgesamt	42 (13)	66 (23)
Krankheitsprogression	35 (10)	63 (22)
Andere Ursache	3 (<1)	2 (<1)
Unerwünschtes Ereignis	2 (<1)	1 (<1)
Unbekannt	2 (<1)	-

Kodierung des Prüfarztes für die Todesursache gemäß MedDRA Version 13.1

-: kein Todesfall in dieser Kategorie vorhanden

Sieben Patienten verstarben nicht durch Krankheitsprogression sondern durch andere Ursachen: Pleuraerguss (kodierte als „Andere Ursache“), Peritonitis, kardiopulmonares Versagen, Schlaganfall, Pneumonie, unbekannte Ursache (Progression intrakranieller Metastasen, Schlaganfall oder ein möglicher Zusammenhang mit der intrakraniellen Tumorblutung), unbekannte Ursache während der Nachbeobachtung.

Ein Todesfall mit unbekannter Ursache (Progression intrakranieller Metastasen, Schlaganfall oder ein möglicher Zusammenhang mit der intrakraniellen Tumorblutung) wurde als möglicherweise arzneimittelbedingt bewertet.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Im Vemurafenibarm traten häufiger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf (33%) als im Darcarbazinarm (16%). Die Mehrheit (116 von 157) wurde vom den Prüfarzten auf die Studienmedikation zurückgeführt. Die meisten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse im Vemurafenibarm waren Plattenepithelkarzinome der Haut (11%, alle Plattenepithelkarzinome der Haut mussten als Schweregrad 3 kategorisiert werden) und Keratoakanthome (7%); alle diese Fälle wurden als arzneimittelbedingt bewertet.

Ein Vemurafenibpatient hatte ein Stevens-Johnson Syndrom:

- Ein Patient hatte ein Stevens-Johnson Syndrom des Schweregrads 3, welches zu einem Therapieabbruch führte. Die Vemurafenibbehandlung war bereits eingestellt. Das Ereignis wurde vom Prüfarzt als arzneimittelbedingt bewertet und galt später als behoben.

Arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse (nach Einschätzung des Prüfarztes)

Arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse traten bei 94% der Patienten im Vemurafenibarm und bei 69% der Patienten im Dacarbazinarm auf. Die am häufigsten berichteten arzneimittelbedingten unerwünschten Ereignisse waren Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (87% der Patienten im Vemurafenibarm vs. 10% der Patienten im Dacarbazinarm). Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse innerhalb dieser Systemorganklasse waren Ausschlag und Haarverlust (jeweils >30% vs. ≤2% im Dacarbazinarm), Lichtempfindlichkeitsreaktionen (29% vs. 4%), Juckreiz (19% vs. <1%), Hyperkeratose (18% vs. 0%), trockene Haut (14% vs. 1%).

Schwerwiegende arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegende arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse traten bei 26% der Patienten im Vemurafenibarm und bei 5% der Patienten im Dacarbazinarm auf. Die häufigsten schwerwiegenden arzneimittelbedingten unerwünschten Ereignisse waren gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen), wobei 18% der Patienten mindestens ein schwerwiegendes arzneimittelbedingtes unerwünschtes Ereignis hatten (vs. <1% im Dacarbazinarm). Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse innerhalb dieser Systemorganklasse waren kutane Plattenepithelkarzinome (alle Plattenepithelkarzinome der Haut mussten als Schweregrad 3 kategorisiert werden) (11% vs. 0% im Dacarbazinarm) und Keratoakanthome (7% vs. 0% im Dacarbazinarm).

Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führten

Bis zum Cut-off der Studie NO25026 (BRIM3) (30. Dezember 2010) führten unerwünschte Ereignisse bei 19 Patienten (6%) im Vemurafenibarm und bei 12 Patienten (4%) im Dacarbazinarm zu einem Therapieabbruch (die unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, sind nach Schweregrad in der Tabelle 45 auf den Seiten 152ff. des Studienberichts der Studie NO25026 (BRIM3) dargestellt).

Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Dosismodifikation oder Therapieunterbrechung führten

Bei 38% der Vemurafenibpatienten wurde aufgrund unerwünschter Ereignisse die Vemurafenibdosis modifiziert oder die Therapie unterbrochen. Die unerwünschten Ereignisse, die am häufigsten zu einer Dosismodifikation oder einer Therapieunterbrechung führten (≥3%), waren wie folgt: Ausschlag, makulopapulöse Exantheme, erhöhte alkalische Phosphatase, erhöhte Gammaglutamyltransferase, Arthralgien und Pyrexie.

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

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (kutanes Plattenepithelkarzinom, Ausschlag, Lichtempfindlichkeitsreaktionen, Arthralgie, Abgeschlagenheit, Abweichungen der Laborwerte der Leber und QT Verlängerungen) wurden prospektiv definiert und traten erwartungsgemäß häufiger im Vemurafenib- als im Dacarbazinarm auf. Diese Ereignisse

wurden aufgrund von Signalen aus den präklinischen (Abweichungen der Laborwerte der Leber, Lichtempfindlichkeitsreaktionen, QT Verlängerung) oder klinischen Studien (Plattenepithelkarzinome der Haut, Lichtempfindlichkeitsreaktionen, QT Verlängerung) oder des Auftretens als dosislimitierende Toxizität (Arthralgie, Abgeschlagenheit, Ausschlag) ausgewählt. Der Umgang mit allen unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse erfolgte gemäß Studienprotokoll über eine Dosismodifikation oder Behandlungsunterbrechung.

- *Kutanes Plattenepithelkarzinom (cuSCC)*

Das unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse „kutanes Plattenepithelkarzinom“ beinhaltet folgende bevorzugte Begriffe gemäß MedDRA: Bowen Krankheit, Keratoakanthom, Neubildung an der Lippe, maligne Neubildung an der Lippe Stadium nicht spezifiziert, kutanes Plattenepithelkarzinom, arzneimittelbedingte sekundäre Malignität.

Unerwünschte Ereignisse wurden bei 62 Patienten (18%) im Vemurafenibarm und bei einem Patienten (<1%) im Dacarbazinarm als Plattenepithelkarzinome der Haut berichtet. Die meisten berichteten Ereignisse waren Plattenepithelkarzinome der Haut oder Keratoakanthome. Alle Prüfärzte sind darauf hingewiesen worden, dass Plattenepithelkarzinome der Haut als Schweregrad 3 und schwerwiegend zu kategorisieren sind. Mit einer Ausnahme wurden alle Plattenepithelkarzinome der Haut im Vemurafenibarm als arzneimittelbedingt eingeschätzt. Keines führte zu einem Therapieabbruch. Die meisten Plattenepithelkarzinome der Haut wurden durch eine operative Maßnahme ohne Folgen entfernt. Bis zum Cut-off der Studie NO25026 (BRIM3) (30. Dezember 2010) waren zwölf Ereignisse bei acht Patienten noch nicht behoben. Die Nachbeobachtung nach dem Cut-off zeigte, dass bis auf zwei Plattenepithelkarzinome der Haut alle nach operativer Entfernung behoben waren.

- *Ausschlag*

Das unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse „Ausschlag“ beinhaltet folgende bevorzugte Begriffe gemäß MedDRA: Dermatitis, blasenförmige Dermatitis, Erythem, Follikulitis, Erythem (allgemein), Ausschlag, erythematöser Ausschlag, follikulärer Ausschlag, Ausschlag (allgemein), makulärer Ausschlag, makulo-papulöser Ausschlag, makulovesikulärer Ausschlag, morbilliformer Ausschlag, Ausschlag (weit verbreitet), papulosquamöser Ausschlag, pruriginöser Ausschlag, pustulöser Ausschlag und vesikulärer Ausschlag.

Verschiedene Formen des Ausschlags traten bei 202 Patienten (60%) im Vemurafenibarm und bei 10 Patienten (4%) im Dacarbazinarm auf.

Die meisten Ereignisse waren vom Schweregrad 1 oder 2; keines vom Schweregrad 4 oder 5. Nur 3 Ereignisse – alle im Vemurafenibarm – waren schwerwiegend. Die meisten Ereignisse wurden von den Prüfärzten als arzneimittelbedingt angesehen. In

keinem Fall wurde die Behandlung abgebrochen; über die Hälfte wurde ohne Folgen behoben; 54 der 250 Ereignisse (22%) im Vemurafenibarm führten zu einer Dosismodifikation oder Therapieunterbrechung.

- *Lichtempfindlichkeitsreaktion*

Das unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse „Lichtempfindlichkeitsreaktion“ beinhaltet folgende bevorzugte Begriffe gemäß MedDRA: allergische Lichtempfindlichkeitsreaktion, Lichtempfindlichkeitsreaktion und Sonnenbrand.

Lichtempfindlichkeitsreaktionen traten bei 124 Patienten (37%) im Vemurafenibarm und bei 10 Patienten (4%) im Dacarbazinarm auf. Alle zehn Lichtempfindlichkeitsreaktionen im Dacarbazinarm waren vom Schweregrad 1.

Im Vemurafenibarm war die Mehrheit der Lichtempfindlichkeitsreaktionen vom Schweregrad 1 (82 von 132 Ereignissen, 62%). Ereignisse vom Schweregrad 2 traten bei 40 und vom Schweregrad 3 bei 9 Vemurafenibpatienten auf. Es gab keine Ereignisse des Schweregrads 4 oder 5. In keinem Fall wurde die Behandlung abgebrochen; 3 Ereignisse (im Vemurafenibarm) führten zu einer Dosismodifikation oder Therapieunterbrechung; Etwa die Hälfte wurde ohne Folgen behoben, die andere Hälfte blieb ungelöst.

- *Arthralgie*

Das unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse „Arthralgie“ beinhaltet nur den bevorzugten Begriff Arthralgie gemäß MedDRA.

Arthralgien traten bei 165 Patienten (49%) im Vemurafenibarm und bei 9 Patienten (3%) im Dacarbazinarm auf. Über ein Drittel der Patienten in beiden Armen hatte mehrere Arthralgie-Ereignisse. Die Mehrheit der Fälle war vom Schweregrad 1 oder 2. Drei Arthralgiefälle im Dacarbazinarm waren schwerwiegend. Zwei Arthralgiefälle im Vemurafenibarm waren schwerwiegend und wurden von den Prüfern als arzneimittelbedingt eingestuft.

Insgesamt hatten 142 Patienten (42%) im Vemurafenibarm (versus einem Patienten im Dacarbazinarm) ein oder mehrere Arthralgien, die von den Prüfern als arzneimittelbedingt eingeschätzt wurden. Ein Patient im Vemurafenibarm brach die Therapie aufgrund einer Arthralgie ab, die nach dem Therapieabbruch abklang. Die Mehrheit der Arthralgien in beiden Behandlungsgruppen wurde ohne Folgen behoben.

- *Abgeschlagenheit*

Das unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse „Abgeschlagenheit“ beinhaltet folgende bevorzugte Begriffe gemäß MedDRA: Asthenie, Abgeschlagenheit, Lethargie, Teilnahmslosigkeit, Krankheitsgefühl und Trägheit.

Abgeschlagenheit trat in beiden Behandlungsgruppen in ähnlicher Häufigkeit auf (41% Vemurafenib vs. 38% Dacarbazin). Über ein Viertel der Patienten in beiden Armen hatte mehrere Erschöpfungs-Ereignisse. Die Mehrheit der Fälle war vom Schweregrad 1 oder 2. Fünf Fälle von Abgeschlagenheit waren schwerwiegend: Dacarbazinarm: 1, Vemurafenibarm 4. Drei der Fälle im Vemurafenibarm wurden von den Prüfarzten als arzneimittelbedingt eingeschätzt.

Die Häufigkeit der arzneimittelbedingten Erschöpfungsereignisse war ähnlich zwischen den Gruppen: 109 (32%) der Patienten im Vemurafenibarm vs. 87 (31%) im Dacarbazinarm. Ein Patient im Vemurafenibarm brach die Therapie aufgrund einer Abgeschlagenheit ab, die nach dem Therapieabbruch abklang. Zwischen einem Drittel und der Hälfte der Erschöpfungsereignisse wurden ohne Folgen behoben.

- *Abweichungen der Laborwerte der Leber*

Das unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse „Abweichungen der Laborwerte der Leber“ beinhaltet die standardisierte MedDRA Abfrage (standardized MedDRA Query, SMQ): leberbezogene Untersuchungen, Anzeichen und Symptome (80 Einzelbegriffe) und Cholestase und Ikterus hepatischen Ursprungs (14 Einzelbegriffe).

Unerwünschte Ereignisse, die die Leberfunktion betrafen, wurden bei 59 Patienten (18%) im Vemurafenibarm und bei 13 Patienten (5%) im Dacarbazinarm beobachtet. Die Mehrheit dieser Ereignisse waren in beiden Behandlungsarmen vom Schweregrad 1 oder 2 und konnte ohne Folgen behandelt werden. Erhöhte LFT-Werte des Schweregrads 3 traten im Vemurafenibarm (7%) häufiger auf als im Dacarbazinarm (1%). Abnormale Leberfunktionen des Schweregrads 4 waren selten und traten nur im Vemurafenibarm auf. Sie schlossen den Anstieg des Bilirubins (1 Patient) und der Gammaglutamyltransferase (2 Patienten) ein. Obwohl der Anstieg der Gammaglutamyltransferase bis zum Daten Cut-off der Studie NO25026 (BRIM3) nicht abschließend behandelt werden konnten, sprachen die Patienten bereits auf eine Behandlungsunterbrechung und Dosismodifikation mit verbesserten Laborwerten an. Bei dem Patienten mit erhöhtem Bilirubinwert wurde die Behandlung mit Vemurafenib abgebrochen.

- *Verlängerung der kardialen Repolarisation oder Arrhythmien*

Das unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse „Verlängerung der kardialen Repolarisation oder Arrhythmien“ beinhaltet die standardisierte MedDRA Abfrage (SMQ) Torsade de Pointes/QT Verlängerung (21 Einzelbegriffe) und Schwindelgefühl.

Die mittlere Abweichung der QT, QTc, QTcB und QTcF Intervalle von den Werten zu Studienbeginn war im Vemurafenibarm größer als im Dacarbazinarm. Zum Zeitpunkt, als ≥ 60 Patienten ausgewertet werden konnten, war die maximale Abweichung vom Ausgangswert eine Erhöhung um 26 ms im Vemurafenibarm und 3 ms im

Dacarbazinarm. Eine Abweichung des individuellen QTcF Wertes von >500 ms vom Ausgangswert wurde in beiden Gruppen gleichermaßen beobachtet, individuelle Abweichungen des QTcF Wertes von >500 ms vom Ausgangswert traten in keinem Behandlungsarm auf. Auch wenn Vemurafenib in der Studie NO25026 (BRIM3) eindeutig QTc Verlängerungen hervorruft, sollte die Größe des Effekts nur mit Vorsicht interpretiert werden, da die Bewertung der QTc Verlängerungen nur auf Einzel-EKGs beruht und die Messung der Verlängerung der QT Intervalle nicht in einem zentralen EKG Labor durchgeführt wurde.

Mit der QTc Verlängerung gingen keine klinisch relevanten unerwünschten Ereignisse einher. Unerwünschte Ereignisse, die mit der Verlängerung der kardialen Repolarisation oder Arrhythmien zusammenhängen, traten vergleichbar häufig in beiden Behandlungsarmen auf (8% im Vemurafenibarm und 6% im Dacarbazinarm). Die meisten unerwünschten Ereignisse in beiden Behandlungsarmen waren vom Schweregrad 1: 21/30 (70%) im Vemurafenibarm und 13/16 (81%) im Dacarbazinarm. Unerwünschte Ereignisse des Schweregrads 3, die mit einer QT Verlängerung zusammenhängen, traten in beiden Behandlungsarmen bei <1% der Patienten auf. Unerwünschte Ereignisse vom Schweregrad 4 oder 5 gab es in diesem Zusammenhang nicht.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Events of special interest) sind potenzielle Risiken, die spezifisch bei einem neuen Wirkstoff untersucht werden. Da diese Risiken für jede Substanz spezifisch selektiert und untersucht werden, ist normalerweise ein Nachteil gegenüber der Vergleichssubstanz gegeben.

Alle unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Events of special interest) für Vemurafenib aus der klinischen Studie NO25026 (BRIM3) finden im Risk Management Plan zu Vemurafenib Berücksichtigung (43) (vergleiche auch Modul 3, Abschnitt 3.4.3).

Auch für Dacarbazin existieren unerwünschte Ereignisse (z.B. Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Anorexie, Übelkeit, Erbrechen als häufige Nebenwirkungen gemäß Fachinformation (27)), die für Dacarbazin charakteristisch sind. Diese unerwünschten Ereignisse wurden in der Studie NO25026 (BRIM3) ebenfalls beobachtet (siehe Tabelle 4-24). Erwartungsgemäß traten die Ereignisse häufiger im Dacarbazinarm als im Vemurafenibarm auf.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – als häufig deklarierte unerwünschte Ereignisse gemäß der Fachinformation Dacarbazin

Systemorganklasse / unerwünschtes Ereignis	Vemurafenib N = 336 Anzahl (%)	Dacarbazin N = 282 Anzahl (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Neutropenie	2 (<1)	32 (11)
Anämie	17 (5)	15 (5)
Thrombozytopenie	4 (1)	14 (5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
verminderter Appetit	53 (16)	20 (7)
Übelkeit	101 (30)	115 (41)
Erbrechen	50 (15)	67 (24)

Der Vergleich der Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Anorexie, Übelkeit, Erbrechen) hat allerdings nur begrenzt Aussagekraft, da gemäß Fachinformation Dacarbazin „antiemetische und unterstützende Maßnahmen“ beim Einsatz dieses Wirkstoffes angezeigt sind (27). In der Studie NO25026 (BRIM3) wurden Antiemetika mit 33% für den Dacarbazinarm vs. 14% im Vemurafenibarm deutlich häufiger von Dacarbazinpatienten als Begleitmedikation eingesetzt.

Die häufigsten bei der Anwendung von Vemurafenib berichteten Nebenwirkungen beinhalten Arthralgie, Abgeschlagenheit, Ausschlag, Lichtempfindlichkeitsreaktionen, Übelkeit, Alopezie und Pruritus. Kutane Plattenepithelkarzinome wurden sehr häufig berichtet. Wie hoch der genaue Anteil von kutanen Plattenepithelkarzinomen bzw. von Keratoakanthomen ist, wird aktuell in einer wissenschaftlichen Nachuntersuchung bestimmt.

Mit Ausnahme der Plattenepithelkarzinome der Haut, welche gemäß Studienprotokoll als Schweregrad 3 zu berichten waren, war die Mehrheit der Ereignisse vom Schweregrad 1 oder 2 und führte nur selten zum Abbruch der Behandlung. Das Auftreten der Plattenepithelkarzinome in der Studie NO25026 (BRIM3) war vergleichbar mit dem in anderen Vemurafenibstudien.

Insgesamt werden die unerwünschten Ereignisse als tolerabel und gut therapierbar eingeschätzt. Über Monitoring und/oder Dosisreduktion ist ein effektives Management der unerwünschten Ereignisse möglich.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.5 FACT-M – 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 des Endpunktes „FACT-M“

Studie	Operationalisierung
NO25026 (BRIM3)	<p>Der FACT-M Fragebogen besteht aus vier allgemeinen gesundheitsbezogenen Subskalen (physisches Wohlbefinden, soziales Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden und funktionales Wohlbefinden) und einem Punktwert für „additional concerns“. Der Gesamtpunkt看wert des FACT-M Fragebogens ist die Summe dieser 5 Einzelwerte. Der Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma (FACT-M) Version 4 Fragebogen wurde bei Studienbeginn, an Tag 1 (vor der Behandlung) der Zyklen 2, 3, 4, 6, 9 und 12 und 28 Tage nach einer dokumentierten Krankheitsprogression ausgefüllt.</p> <p>Der FACT-M Fragebogen wurde für die Patienten ausgewertet, für die mindestens ein Punktwert vor Studienbeginn und ein Punktwert nach Studienbeginn vorlagen. Die Punktwerte selbst (Gesamtpunkt看wert und Punktwerte für jede Subskala) und die Veränderung gegenüber dem Studienbeginn wurden nach Erhebungszeitpunkt mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst (z.B. Mittelwerte, Standardfehler, Median, Minimum und Maximum). Verglichen wurden die Veränderungen zwischen den Behandlungsarmen ab Studienbeginn mittels einer Analyse von wiederholten Messungen („repeated measures analysis“) (weitere Details finden sich im statistischen Analyseplan).</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 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „FACT-M“ 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
NO25026 (BRIM3)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Umsetzung des ITT-Prinzips für den Endpunkt „FACT-M“ war adäquat. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung sind insofern vorhanden, als dass die Auswertung des Endpunktes „FACT-M“ im Studienbericht der Studie NO25026 (BRIM3), aber nicht in der Veröffentlichung der Studienergebnisse bei Chapman et al. 2011 erwähnt wird (24). Ein sonstiger das Verzerrungspotenzial beeinflussender Punkt ist die verwendete Subskala „additional concerns“, da diese nicht validiert ist. Für die anderen vier Subskalen existiert

eine Validierung. Daher bezieht sich dieses Verzerrungspotenzial nur auf die Auswertung der Subskala „additional concerns“ und den Gesamtpunktwert des FACT-M.

Aufgrund des offenen Studiendesigns ist eine relevante Verzerrung des Endpunktes „FACT-M“ nicht auszuschließen, da dieser Endpunkt nur in verblindeten Studien unabhängig zu bewerten ist.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt „FACT-M“ wurde mit „hoch“ bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt FACT-M 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: Ergebnisse für den Endpunkt „FACT-M“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
NO250 26 (BRIM 3)	Zusammenfassung Ergebnisse des Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma (FACT-M Version 4) – vor Studienbeginn (ITT Population) (Datenschnitt: 30. Dezember 2010)

FACT-M Version 4: Zusammenfassung der Ergebnisse vor Studienbeginn nach Behandlungsarm Analyse: ITT Population			
Parameter	Statistiken	Bewertung vor Behandlungsbeginn (Tag 1, vor Erhalt der Studienmedikation)	
		Vemurafenib (N=337)	Dacarbazin (N =338)
Fact-M Gesamtbewertung	N	316	272
	Mittelwert (Standardabweichung)	130,6 (1,30)	127,2 (1,52)
	Median	136,0	128,7
	Minimum; Maximum	60,17; 172,00	66,00; 168,0
Fact-M Bewertung (physisches Wohlbefinden)	N	327	285
	Mittelwert (Standardabweichung)	22,1 (0,32)	21,8 (0,37)
	Median	24,0	24,0
	Minimum; Maximum	0,00; 28,00	2,33; 28,00
Fact-M Bewertung (emotionales Wohlbefinden)	N	319	277
	Mittelwert (Standardabweichung)	17,1 (0,24)	15,3 (0,30)
	Median	18,0	16,0
	Minimum; Maximum	3,00; 24,00	3,00; 24,00
Fact-M Bewertung (funktionales Wohlbefinden)	N	320	278
	Mittelwert (Standardabweichung)	17,3 (0,35)	16,7 (0,41)
	Median	18,0	18,0
	Minimum; Maximum	1,00; 28,00	1,00; 28,00
Fact-M Bewertung (soziales Wohlbefinden)	N	325	283
	Mittelwert (Standardabweichung)	22,9 (0,29)	22,8 (0,25)
	Median	24,0	23,3
	Minimum; Maximum	0,00; 28,00	9,00; 28,00
Fact-M Bewertung (Melanomsymptome, additional concerns)	N	325	282
	Mittelwert (Standardabweichung)	51,1 (0,49)	50,4 (0,56)
	Median	53,0	51,0
	Minimum; Maximum	27,00; 64,00	23,47; 64,00

Die gesamte FACT-M Bewertung besteht aus physischem Wohlbefinden+emotionalem Wohlbefinden+sozialem Wohlbefinden+funktionalem Wohlbefinden+Melanomsymptomen (additional concerns) und wurde berechnet, wenn = 80% von N=43 Fragen beantwortet wurden
Wenn die Subskala 7 Fragen enthielt, wurde sie dargestellt, wenn = 50% beantwortet wurden
Wenn die Subskala 6 Fragen enthielt, wurde sie dargestellt, wenn = 50% beantwortet wurden
Wenn die Subskala 16 Fragen enthielt, wurde sie dargestellt, wenn = 50% beantwortet wurden

Zusammenfassung Ergebnisse des Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma (FACT-M Version 4) – 28 Tage nach dokumentierter Krankheitsprogression

FACT-M Version 4: Zusammenfassung der longitudinalen Ergebnisse - Veränderung ab Studienbeginn
Analyse: ITT Population

Parameter	Statistiken	Weniger als 28 Tage nach dokumentierter Krankheitsprogression	
		Vemurafenib (N=337)	Dacarbazin (N =338)
Fact-M Gesamtbewertung	N	34	73
	Mittelwert (Standardabweichung)	-3,8 (2,27)	-8,7 (1,97)
	Median	-5,0	-8,0
	Minimum; Maximum	-24,83; 31,33	-51,00; 27,50
Fact-M Bewertung (physisches Wohlbefinden)	N	37	80
	Mittelwert (Standardabweichung)	-1,9 (0,72)	-3,6 (0,64)
	Median	-1,0	-3,0
	Minimum; Maximum	-12,00; 10,00	-18,00; 13,67
Fact-M Bewertung (emotionales Wohlbefinden)	N	35	76
	Mittelwert (Standardabweichung)	0,3 (0,47)	-0,0 (0,44)
	Median	0,0	0,0
	Minimum; Maximum	-5,00; 8,00	-10,00; 8,00
Fact-M Bewertung (funktionales Wohlbefinden)	N	35	76
	Mittelwert (Standardabweichung)	-1,0 (0,71)	-1,4 (0,65)
	Median	-1,0	-1,0
	Minimum; Maximum	-9,00; 9,00	-18,00; 20,00
Fact-M Bewertung (soziales Wohlbefinden)	N	36	80
	Mittelwert (Standardabweichung)	0,7 (0,69)	-0,4 (0,32)
	Median	0,0	0,0
	Minimum; Maximum	-9,00; 14,00	-9,50; 5,83
Fact-M Bewertung (Melanomsymptome, additional concerns)	N	37	76
	Mittelwert (Standardabweichung)	-1,3 (0,91)	-3,0 (0,87)
	Median	-2,0	-2,0
	Minimum; Maximum	-14,00; 13,29	-26,00; 16,00

Zusammenfassung der longitudinalen Ergebnisse des Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma (FACT-M Version 4) – Veränderung seit Studienbeginn (ITT Population)

FACT-M Version 4: Zusammenfassung der longitudinalen Ergebnisse - Veränderung ab Studienbeginn - Analyse: ITT Population

Parameter	Statistiken	Zyklus 1		Zyklus 2	
		Vemurafenib (N=337)	Dacarbazin (N =338)	Vemurafenib (N=337)	Dacarbazin (N =338)
Fact-M Gesamtbewertung	N	289	211	258	114
	Mittelwert (Standardabweichung)	-1,7 (1,15)	-1,8 (0,98)	1,1 (1,32)	0,1 (1,31)
	Median	-1,0	-0,2	1,0	0,9
	Minimum; Maximum	74,67;59,0 0	-54,00; 36,00	-78,00; 59,00	-31,00; 45,67
Fact-M Bewertung (physisches Wohlbefinden)	N	311	228	280	121
	Mittelwert (Standardabweichung)	-1,5 (0,36)	-1,4 (0,27)	-0,4 (0,39)	-1,5 (0,39)
	Median	-1,0	-0,5	-1,0	-1,0
	Minimum; Maximum	-22,00; 22,00	-16,00; 16,00	-20,00; 23,00	-14,00; 14,00
Fact-M Bewertung (emotionales Wohlbefinden)	N	294	218	265	116
	Mittelwert (Standardabweichung)	1,3 (0,19)	1,0 (0,24)	1,4 (0,21)	2,0 (0,29)
	Median	1,0	1,0	1,0	2,0
	Minimum; Maximum	-13,00; 15,00	-13,00; 10,00	-13,00; 13,00	-6,00; 9,00
Fact-M Bewertung (funktionales Wohlbefinden)	N	294	219	267	116
	Mittelwert (Standardabweichung)	-0,4 (0,31)	-0,5 (0,28)	0,2 (0,31)	-0,2 (0,39)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0
	Minimum; Maximum	-23,20; 25,00	-17,00; 12,00	-18,00; 16,00	-11,00; 14,00
Fact-M Bewertung (soziales Wohlbefinden)	N	306	226	277	119
	Mittelwert (Standardabweichung)	-0,6 (0,25)	-0,6 (0,28)	-0,3 (0,29)	-0,6 (0,38)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0
	Minimum; Maximum	-28,00; 27,00	-24,00; 12,17	-25,00; 28,00	-24,00; 12,00
Fact-M Bewertung (Melanomsymptome, additional concerns)	N	308	222	271	120
	Mittelwert (Standardabweichung)	-1,0 (0,48)	-0,1 (0,39)	0,2 (0,54)	0,2 (0,49)
	Median	-1,0	0,0	0,0	0,0
	Minimum; Maximum	-33,00; 22,00	-25,27; 15,00	-34,00; 25,00	-14,00; 17,00

Fortsetzung nächste Seite

FACT-M Version 4: Zusammenfassung der longitudinalen Ergebnisse - Veränderung ab Studienbeginn - Analyse: ITT Population					
Fortsetzung		Zyklus 4		Zyklus 6	
		Vemurafenib (N=337)	Dacarbazin (N =338)	Vemurafenib (N=337)	Dacarbazin (N =338)
Parameter	Statistiken				
Fact-M Gesamtbewertung	N	218	70	134	37
	Mittelwert (Standardabweichung)	1,8 (1,38)	0,8 (1,95)	2,1 (1,70)	3,5 (3,25)
	Median	1,0	2,5	0,0	3,8
	Minimum; Maximum	-58,00; 63,00	-42,00; 53,67	-50,00; 70,00	-53,00; 48,50
Fact-M Bewertung (physisches Wohlbefinden)	N	229	79	138	37
	Mittelwert (Standardabweichung)	-0,4 (0,41)	-1,4 (0,56)	-0,4 (0,49)	-0,5 (0,93)
	Median	-1,0	-1,0	-1,0	0,0
	Minimum; Maximum	-14,00; 23,00	-15,67; 14,00	-17,00; 19,00	-12,00; 14,00
Fact-M Bewertung (emotionales Wohlbefinden)	N	222	74	137	37
	Mittelwert (Standardabweichung)	1,4 (0,24)	2,0 (0,37)	1,6 (0,29)	3,0 (0,52)
	Median	1,0	2,0	2,0	3,0
	Minimum; Maximum	-14,00; 11,00	-7,00; 10,00	-8,00; 10,00	-5,00; 11,00
Fact-M Bewertung (funktionales Wohlbefinden)	N	222	74	137	37
	Mittelwert (Standardabweichung)	0,6 (0,35)	0,5 (0,50)	0,6 (0,47)	0,7 (0,65)
	Median	1,0	0,0	0,0	0,0
	Minimum; Maximum	-13,00; 25,00	-11,00; 15,00	-13,00; 25,00	-8,00; 13,00
Fact-M Bewertung (soziales Wohlbefinden)	N	227	78	139	37
	Mittelwert (Standardabweichung)	-0,7 (0,31)	-0,7 (0,44)	-0,6 (0,40)	-0,8 (0,79)
	Median	0,0	0,0	-0,7	0,0
	Minimum; Maximum	-25,00; 28,00	-13,33; 11,00	-12,00; 26,00	-12,83; 12,00
Fact-M Bewertung (Melanomsymptome, additional concerns)	N	226	76	137	37
	Mittelwert (Standardabweichung)	0,8 (0,55)	0,4 (0,77)	0,9 (0,70)	1,1 (1,34)
	Median	0,0	0,9	0,0	1,0
	Minimum; Maximum	-25,00; 27,00	-19,00; 20,00	-21,00; 31,00	-27,00; 19,00

Fortsetzung nächste Seite

FACT-M Version 4: Zusammenfassung der longitudinalen Ergebnisse - Veränderung ab Studienbeginn - Analyse: ITT Population					
Fortsetzung		Zyklus 9		Zyklus 12	
		Vemurafenib (N=337)	Dacarbazin (N=338)	Vemurafenib (N=337)	Dacarbazin (N=338)
Parameter	Statistiken				
Fact-M Gesamtbewertung	N	52	12	7	2
	Mittelwert			-6,4	19,7
	(Standardabweichung)	-0,0 (2,49)	12,4 (5,86)	(5,61)	(16,00)
	Median	2,0	10,0	-7,8	19,7
	Minimum; Maximum	-41,00; 37,33	-21,00; 54,67	-30,83; 9,83	3,67; 35,67
Fact-M Bewertung (physisches Wohlbefinden)	N	56	12	9	2
	Mittelwert			-2,5	
	(Standardabweichung)	-1,0 (0,65)	1,5 (1,69)	(1,35)	6,0 (8,00)
	Median	-0,1	0,5	-2,0	6,0
	Minimum; Maximum	-17,00; 8,33	-8,00; 15,00	-10,00; 2,00	-2,00; 14,00
Fact-M Bewertung (emotionales Wohlbefinden)	N	54	12	8	2
	Mittelwert				
	(Standardabweichung)	1,1 (0,58)	4,8 (1,06)	0,0 (2,09)	3,0 (1,00)
	Median	1,0	5,5	0,5	3,0
	Minimum; Maximum	-11,00; 9,00	-2,00; 11,00	-12,00; 8,00	2,00; 4,00
Fact-M Bewertung (funktionales Wohlbefinden)	N	54	12	8	2
	Mittelwert				
	(Standardabweichung)	0,7 (0,58)	1,9 (1,76)	1,6 (1,61)	1,0 (5,00)
	Median	0,0	0,0	1,0	1,0
	Minimum; Maximum	-6,00; 13,00	-7,00; 16,00	-6,00; 8,00	-4,00; 6,00
Fact-M Bewertung (soziales Wohlbefinden)	N	56	12	9	2
	Mittelwert			-0,2	
	(Standardabweichung)	-0,2 (0,66)	-0,3 (1,09)	(2,15)	2,2 (2,50)
	Median	-0,5	-0,6	-1,0	2,2
	Minimum; Maximum	-9,00; 22,00	-7,00; 5,67	-9,00; 14,00	-0,33; 4,67
Fact-M Bewertung (Melanomsymptome, additional concerns)	N	54	12	8	2
	Mittelwert			-4,8	
	(Standardabweichung)	-0,6 (0,98)	4,6 (1,78)	(1,74)	7,5 (1,50)
	Median	0,5	4,0	-3,0	7,5
	Minimum; Maximum	-17,00; 15,00	-5,00; 19,00	-11,00; 1,00	6,00; 9,00

Verglichen wurden die Veränderungen zwischen den Behandlungsarmen ab Studienbeginn mittels einer Analyse von wiederholten Messungen („repeated measures analysis“) für den FACT-M Gesamtpunktwert und die Werte der Subskalen. Da im Dacarbazinarm nach dem 6.

Zyklus nur wenige Patienten (12 Patienten zum Zyklus 9) zur Bewertung zur Verfügung standen, enthielt das Modell nur die Bewertungen bis Zyklus 6.

Das Analysemodell („repeated measures“) beinhaltet die Faktoren „Visit“, „Interaktionstesten“ und „Visit-by-treatment“. Auf die Evidenz für einen Behandlungseffekt über die Zeit (visit-by-treatment interaction) wurde mittels des p-Wert geschlossen oder wenn es keinen Hinweis auf eine Interaktion gab auf den (Haupt-)Behandlungseffekt.

Über die Zeit oder insgesamt bestand zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied im FACT-M Gesamtpunktwert ($p=0,35$ für den zeitabhängigen Behandlungseffekt (treatment-by-visit interaction) und $p=0,91$ für den (Haupt-)Behandlungseffekt).

Die Ergebnisse der Subskalen variierten. Es gab keinen Hinweis, dass zwischen den Gruppen über die Zeit oder insgesamt ein Unterschied der Subskalenpunktwerte für soziales Wohlbefinden ($p=0,79$ für den zeitabhängigen Behandlungseffekt (treatment-by-visit interaction) und $p=0,54$ für den (Haupt-)Behandlungseffekt) oder funktionales Wohlbefinden ($p=0,64$ für den zeitabhängigen Behandlungseffekt (treatment-by-visit interaction) und $p=0,70$ für den (Haupt-)Behandlungseffekt) besteht. Die Analysen zeigen einen Trend, dass im Zeitverlauf ein Unterschied zugunsten des Vemurafenibarms für die Subskala physisches Wohlbefinden ($p=0,005$ Behandlung bei nicht zeitabhängigem Behandlungseffekt) besteht; für diese Subskala wurde zwar ab Studienbeginn kein Unterschied für den Vemurafenibarm beobachtet, für den Dacarbazinarm hingegen gab es allerdings einen Abfall der Punktwerte dieser Subskala. Dies resultierte in dem beobachteten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Zusammenfassend zeigte die Analyse des FACT-M Fragebogens und seiner Subskalen, dass sich die Lebensqualität der Patienten im Studienverlauf zwischen den Behandlungsarmen nicht unterschied.

Zusätzliche Angaben zur Auswertung der Analyse von wiederholten Messungen des FACT-M Fragebogens finden sich im Studienbericht der klinischen Studie NO25026 (BRIM3) ab Seite 301.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.6 Schmerz (visuelle Analogskala) – 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 4-30: Operationalisierung des Endpunktes „Schmerz (visuelle Analogskala)“

Studie	Operationalisierung
NO25026 (BRIM3)	<p><u>Schmerz (Visuelle Analogskala)</u></p> <p>Der Punktwert für den Schmerz wurde vom Patienten auf einer visuellen Analogskala (0 – kein Schmerz bis 10 – maximaler Schmerz) bewertet nachdem der Fragebogen zur Lebensqualität ausgefüllt wurde und bevor andere Untersuchungen, Administration der Studienmedikation oder Visiten (durch den Prüfarzt) durchgeführt wurden oder Informationen zum Krankheitsstatus an den Patienten weitergegeben wurden. Der Punktwert für Schmerz wurde für die Patienten ausgewertet, für die mindestens ein Punktwert vor Studienbeginn und ein Punktwert nach Studienbeginn vorlagen.</p> <p>Die Schmerz-Punktwerte selbst und die Veränderung gegenüber dem Studienbeginn wurden nach Erhebungszeitpunkt mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst (z.B. Mittelwerte, Standardfehler, Median, Minimum und Maximum). Verglichen wurden die Veränderungen zwischen den Behandlungsarmen ab Studienbeginn mittels einer Analyse von wiederholten Messungen (weitere Details finden sich im statistischen Analyseplan).</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 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Schmerz (visuelle Analogskala) 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
NO25026 (BRIM3)	niedrig	nein	ja	ja	unklar	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Umsetzung des ITT-Prinzips für den Endpunkt „Schmerz (visuelle Analogskala)“ war adäquat. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung sind insofern vorhanden, als dass die Auswertung des Endpunktes „Schmerz (visuelle Analogskala)“ im Studienbericht der Studie NO25026 (BRIM3) aber nicht in der Veröffentlichung der Studienergebnisse bei Chapman et al. 2011 erwähnt wird (24). Es bleibt unklar, ob die Änderung im Gebrauch der visuellen Analogskala einen sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Punkt darstellt:

- Amendment B zum Studienprotokoll (umgesetzt am 08. Juni 2010):
 - Um den Gebrauch der Visuellen Analogskala (VAS) zu vereinfachen, wurde die Gebrauchsanweisung so geändert, dass Patienten ganze Zahlen einkreisen konnten, statt auf einer Linie das Ausmaß ihres Schmerzes zu markieren.

Aufgrund des offenen Studiendesigns ist eine relevante Verzerrung des Endpunktes „Schmerz (visuelle Analogskala)“ nicht auszuschließen, da dieser Endpunkt nur in verblindeten Studien unabhängig zu bewerten ist.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt „Schmerz (visuelle Analogskala)“ wurde mit „hoch“ bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Schmerz (visuelle Analogskala) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz (visuelle Analogskala)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)																			
NO25026 (BRIM3)	Schmerz (visuelle Analogskala) – Zusammenfassung der Ergebnisse vor Studienbeginn (Safety Population)																			
	Schmerz (visuelle Analogskala) - Zusammenfassung Ergebnisse vor Studienbeginn Analyse: Safety Population (Datenschnitt: 30. Dezember 2010)																			
	Bewertung vor Behandlungsbeginn (Tag 1, vor Erhalt der Studienmedikation)																			
	Vemurafenib (N=336)	Dacarbazin (N =282)																		
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">visuelle Analogskala (VAS) für Schmerzen^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>n</td> <td style="text-align: center;">319</td> <td style="text-align: center;">264</td> </tr> <tr> <td>Mittelwert</td> <td style="text-align: center;">2,2</td> <td style="text-align: center;">2,4</td> </tr> <tr> <td>Standardabweichung</td> <td style="text-align: center;">0,1</td> <td style="text-align: center;">0,2</td> </tr> <tr> <td>Median</td> <td style="text-align: center;">1,0</td> <td style="text-align: center;">1,0</td> </tr> <tr> <td>Minimum - Maximum</td> <td style="text-align: center;">0,0 - 10,0</td> <td style="text-align: center;">0,0 - 10,0</td> </tr> </tbody> </table>		visuelle Analogskala (VAS) für Schmerzen ^a			n	319	264	Mittelwert	2,2	2,4	Standardabweichung	0,1	0,2	Median	1,0	1,0	Minimum - Maximum	0,0 - 10,0	0,0 - 10,0
visuelle Analogskala (VAS) für Schmerzen ^a																				
n	319	264																		
Mittelwert	2,2	2,4																		
Standardabweichung	0,1	0,2																		
Median	1,0	1,0																		
Minimum - Maximum	0,0 - 10,0	0,0 - 10,0																		
	a: Die Skala war eingeteilt in 10 Stufen von 0 (kein Schmerz) bis 10 (maximaler Schmerz)																			

Schmerz (visuelle Analogskala) – Zusammenfassung der Ergebnisse nach Studienbeginn (Safety Population)

Schmerz (visuelle Analogskala) - Zusammenfassung der Ergebnisse nach Studienbeginn
Analyse : Safety Population

Bewertung nach Behandlungsbeginn	Vemurafenib (N=336)	Dacarbazin (N =282)
visuelle Analogskala (VAS) für Schmerzen^a		
Zyklus 2 (Tag 22)		
n	307	224
Mittelwert	2,1	2,0
Standardfehler	0,1	0,2
Median	1,0	1,0
Minimum - Maximum	0,0 -10,00	0,0 - 10,00
Zyklus 3 (Tag 43)		
n	271	117
Mittelwert	1,9	1,9
Standardfehler	0,1	0,2
Median	1,0	1,0
Minimum - Maximum	0,0 - 8,0	0,0 - 9,0
Zyklus 4 (Tag 1)		
n	225	78
Mittelwert	1,8	1,7
Standardfehler	0,1	0,3
Median	1,0	0,5
Minimum - Maximum	0,0 - 8,0	0,0 - 9,0
Zyklus 6 (Tag 1)		
n	137	37
Mittelwert	2,0	1,6
Standardfehler	0,2	0,4
Median	1,0	0,0
Minimum - Maximum	0,0 - 9,0	0,0 - 8,0
Zyklus 9 (Tag 1)		
n	57	12
Mittelwert	2,1	1,7
Standardfehler	0,3	0,7
Median	2,0	0,0
Minimum - Maximum	0,0 - 8,0	0,0 - 7,0

a: Die Skala war eingeteilt in 10 Stufen von 0 (kein Schmerz) bis 10 (größtmöglicher Schmerz)

Schmerz (visuelle Analogskala) - Zusammenfassung der Ergebnisse nach Studienbeginn Analyse : Safety Population - Fortsetzung		
Bewertung nach Behandlungsbeginn	Vemurafenib (N=336)	Dacarbazin (N =282)
Zyklus 12 (Tag 1)		
n	9	2
Mittelwert	2,4	2,5
Standardfehler	0,7	2,5
Median	2,0	2,5
Minimum - Maximum	0,0 - 6,0	0,0 - 5,0
<28 Tage nach dokumentierter Krankheitsprogression		
n	35	78
Mittelwert	2,4	2,7
Standardfehler	0,4	0,3
Median	1,0	2,0
Minimum - Maximum	0,0 - 9,0	0,0 - 9,0

Der Punktwert für den Schmerz wurde vom Patienten auf einer visuellen Analogskala (0 – kein Schmerz bis 10 – maximaler Schmerz) bewertet, nachdem der Fragebogen zur Lebensqualität ausgefüllt wurde und bevor andere Untersuchungen, Administration der Studienmedikation oder Visiten (durch den Prüfarzt) durchgeführt oder Informationen zum Krankheitsstatus an den Patienten weitergegeben wurden.

Die Tabelle „Schmerz (visuelle Analogskala) – Zusammenfassung der Ergebnisse nach Studienbeginn (Safety Population)“ fasst die Ergebnisse pro Zyklus und die Messung innerhalb von 28 Tagen nach Krankheitsprogression zusammen.

Verglichen wurden die Veränderungen zwischen den Behandlungsarmen ab Studienbeginn mittels einer Analyse von wiederholten Messungen („repeated measures analysis“) (weitere Details finden sich im statistischen Analyseplan) (26).

Da im Dacarbazinarm nach dem 6. Zyklus nur wenige Patienten (12 Patienten zum Zyklus 9) zur Bewertung zur Verfügung standen, enthielt das Modell nur die Bewertungen bis Zyklus 6. Es gab keinen Hinweis, dass zwischen den Gruppen über die Zeit oder insgesamt ein Unterschied bestand ($p=0,34$ für den zeitabhängigen Behandlungseffekt (treatment-by-visit interaction) und $p=0,97$ für den (Haupt-)Behandlungseffekt).

Zusammenfassend zeigte die Analyse der Schmerzpunktwerte, die von den Patienten mittels einer visuellen Analogskala berichtet wurden, dass es über die Zeit oder insgesamt keinen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen gab.

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 11: 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.

4.3.1.3.7 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.

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 sämtliche präspezifizierten Subgruppenanalysen (Studienprotokoll, Statistischer Analyseplan) der Studie NO25026 (BRIM3) dargestellt. Diese umfassen:

Subgruppen auf der Basis der Stratifizierungsfaktoren für die Randomisierung:

- Region (Nordamerika, Westeuropa, Australien/Neuseeland, andere)
- ECOG Performance Status bei Randomisierung (0, 1)

- Klassifikation von Lymphknotenbefall und Metastasierung bei Randomisierung (nicht resezierbares Stadium IIC, M1a, M1b, M1c)
- LDH bei Randomisierung (normal, erhöht)

Subgruppen auf der Basis weiterer Patientencharakteristika:

- Alter bei Randomisierung (<65, ≥65) und (<40, 41–54, 55–64, 65–74, ≥75)
- Geschlecht (weiblich, männlich)
- Rasse (Weiß, Nicht-weiß)
- Hirnmetastasen vor Behandlungsbeginn (nein, ja)

Subgruppen auf der Basis des BRAF-V600 Mutationsstatus.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden für die Endpunkte

- Gesamtüberleben
 - Datenschnitt 30. Dezember 2010
 - Datenschnitt 31. März 2011 (ohne Zensierung der „cross-over“ Patienten)
 - Datenschnitt 31. März 2011 (mit Zensierung der „cross-over“ Patienten)
 - Datenschnitt 03. Oktober 2011 (ohne Zensierung der „cross-over“ Patienten)
 - Datenschnitt 03. Oktober 2011 (mit Zensierung der „cross-over“ Patienten)
- progressionsfreies Überleben
 - Datenschnitt 30. Dezember 2010
- Beste Gesamtansprechrates
 - Datenschnitt 30. Dezember 2010
- unerwünschte Ereignisse
 - Datenschnitt 30. Dezember 2010

dargestellt.

Gesamtüberleben - Hazard Ratio

Die Hazard Ratios wurden für die Subgruppen berechnet. Die Subgruppen waren im Studienprotokoll und im Statistical Analysis Plan (SAP) präspezifiziert.

Datenschnitt 30. Dezember 2010:

Subgruppen auf der Basis der Stratifizierungsfaktoren für die Randomisierung (Ergebnisse dargestellt als Hazard Ratios):

- Region (Nordamerika, Westeuropa, Australien/Neuseeland, andere)

Der Behandlungserfolg von Vemurafenib bestand auch über die geographischen Regionen hinweg:

- Nordamerika (n=172): 0,44 (95% KI: 0,20; 0,93)
- Westeuropa (n=405): 0,33 (95% KI: 0,20; 0,53)
- Australien/Neuseeland (n=77): 0,59 (95% KI: 0,20; 1,78)
- Andere (n=18): 0,00 (95% KI: 0,00; -)
- ECOG Performance Status bei Randomisierung (0, 1)
 - ECOG Performance Status bei Randomisierung 0 (n=457): 0,31 (95% KI: 0,18; 0,54)
 - ECOG Performance Status bei Randomisierung 1 (n=215): 0,42 (95% KI: 0,25; 0,72)
- Klassifikation von Lymphknotenbefall und Metastasierung bei Randomisierung (nicht resezierbares Stadium IIIC, M1a, M1b, M1c)
 - Nicht resezierbares Stadium IIIC (n=33): 0,53 (95% KI: 0,07; 3,76)
 - M1a (n=74): 0,31 (95% KI: 0,07; 1,47)
 - M1b (n=126): 0,91 (95% KI: 0,33; 2,52)
 - M1c (n=439): 0,32 (95% KI: 0,21; 0,50)
 - Nicht resezierbares Stadium IIIC, M1a, M1b (n=233): 0,64 (95% KI: 0,29; 1,38)
- LDH bei Randomisierung (normal, erhöht)
 - LDH bei Randomisierung normal (n=390): 0,37 (95% KI: 0,19; 0,69)

- LDH bei Randomisierung erhöht (n=282): 0,36 (95% KI: 0,22; 0,57)

Subgruppen auf der Basis weiterer Patientencharakteristika (Ergebnisse dargestellt als Hazard Ratios):

- Alter bei Randomisierung (<65, ≥65) und (<40, 41–54, 55–64, 65–74, ≥75)
 - <65 (n=512): 0,40 (95% KI: 0,25; 0,62)
 - ≥65 (n=160): 0,33 (95% KI: 0,16; 0,67)
 - <40 (n=117): 0,53 (95% KI: 0,23; 1,23)
 - 41–54 (n=225): 0,25 (95% KI: 0,12; 0,55)
 - 55–64 (n=170): 0,47 (95% KI: 0,22; 0,99)
 - 65–74 (n=110): 0,12 (95% KI: 0,03; 0,47)
 - ≥75 (n=50): 0,60 (95% KI: 0,23; 1,55)
- Geschlecht (weiblich, männlich)
 - weiblich (n=293): 0,49 (95% KI: 0,28; 0,86)
 - männlich (n=379): 0,30 (95% KI: 0,18; 0,51)
- Rasse (Weiß, Nicht-weiß)
 - Nicht-weiß (n=4): - (95% KI: -; -)
 - Weiß (n=668): 0,38 (95% KI: 0,26; 0,55)
- Hirnmetastasen vor Behandlungsbeginn (nein, ja)
 - ja (n=2): - (95% KI: -; -)
 - nein (n=663): 0,37 (95% KI: 0,25; 0,54)
- Subgruppen auf der Basis des BRAF-V600 Mutationsstatus
 - V600E (n=164): 0,58 (95% KI: 0,33; 1,02)
 - Nicht-V600E (n=56): 0,44 (95% KI: 0,17; 1,15)

Der Behandlungseffekt zugunsten von Vemurafenib wurde über alle Subgruppen hinweg beobachtet. In allen Fällen beinhaltet das 95% Konfidenzintervall der Hazard Ratio der Subgruppen den Schätzer für die Hazard Ratio der Gesamtpopulation (Hazard Ratio = 0,37).

Wie zu erwarten, war das 95% Konfidenzintervall der Subgruppen mit wenig Patienten und Todesfällen größer.

Tabelle 4-33: Interaktionstests nach Subgruppen (Gesamtüberleben, außer Mutationsstatus) – Datenschnitt: 30. Dezember 2010

Subgruppe	Gesamtüberleben	Subgruppendefinition
	p-Wert	
Subgruppen auf der Basis der Stratifizierungsfaktoren für die Randomisierung		
Geographische Region	0,5332	Nordamerika, Westeuropa, Australien/Neuseeland, Andere
ECOG Performance Status	0,6391	0 oder 1
Klassifikation von Lymphknotenbefall und Metastasierung bei Randomisierung	0,4088	Nicht resezierbares Stadium IIIC/ M1a/ M1b/ M1c
Klassifikation von Lymphknotenbefall und Metastasierung bei Randomisierung	0,1745	Nicht resezierbares Stadium IIIC, M1a, M1b/ M1c
Laktatdehydrogenase-Wert (LDH) bei Randomisierung	0,8038	Normal, erhöht
Subgruppen auf der Basis weiterer Patientencharakteristika		
Altersklassen (≤ 40 ; 41-54 ; 55-64 ; 65-74; ≥ 75)	0,1739	≤ 40 ; 41-54 ; 55-64 ; 65-74; ≥ 75
Altersklassen (<65 ; ≥ 65)	0,0422 ^a	<65 ; ≥ 65
Geschlecht	0,2183	Männlich, Weiblich
Rasse	nicht berechenbar ^b	Weiß, Nicht-weiß
Hirnmetastasen	nicht berechenbar ^b	Ja, nein
V600E	0,8364	entfällt
Nicht-V600E	0,6984	Andere als V600E Mutationen
a: Der Interaktionstest für die Altersklassen ist „borderline“-signifikant. Dies ist eine mögliche Folge von multiplem Testen oder den unbalancierten Subgruppengrößen (<65 N=512 vs. ≥ 65 N=160)		
b: Interaktionstest nicht berechenbar, da 1 Subgruppe zu klein war und sich 0 Freiheitsgrade ergaben, Hintergrund: N=4 Patienten in Subgruppe 'Nicht-Weiß', N=2 Patienten in Subgruppe ‚Hirnmetastasen‘,		

Interaktionstests wurden nur für den Datenschnitt vom 30. Dezember 2010 durchgeführt.

Datenschnitt 31. März 2011 (ohne Zensierung bei „cross-over“):

Subgruppen auf der Basis der Stratifizierungsfaktoren für die Randomisierung (Ergebnisse dargestellt als Hazard Ratios):

- Region (Nordamerika, Westeuropa, Australien/Neuseeland, andere)
 - Nordamerika (n=172): 0,56 (95% KI: 0,32; 0,97)
 - Westeuropa (n=408): 0,40 (95% KI: 0,28; 0,58)
 - Australien/Neuseeland (n=77): 0,71 (95% KI: 0,31; 1,67)
 - Andere (n=18): 0,33 (95% KI: 0,03; 3,23)
- ECOG Performance Status bei Randomisierung (0, 1)
 - ECOG Performance Status bei Randomisierung 0 (n=459): 0,43 (95% KI: 0,29; 0,65)
 - ECOG Performance Status bei Randomisierung 1 (n=216): 0,52 (95% KI: 0,35; 0,77)
- Klassifikation von Lymphknotenbefall und Metastasierung bei Randomisierung (nicht resezierbares Stadium IIIC, M1a, M1b, M1c)
 - Nicht resezierbares Stadium IIIC (n=33): 0,32 (95% KI: 0,08; 1,34)
 - M1a (n=74): 0,54 (95% KI: 0,19; 1,50)
 - M1b (n=127): 0,77 (95% KI: 0,36; 1,65)
 - M1c (n=441): 0,41 (95% KI: 0,30; 0,57)
 - Nicht resezierbares Stadium IIIC, M1a, M1b (n=234): 0,63 (95% KI: 0,36; 1,09)
- LDH bei Randomisierung (normal, erhöht)
 - LDH bei Randomisierung normal (n=391): 0,46 (95% KI: 0,29; 0,75)
 - LDH bei Randomisierung erhöht (n=284): 0,43 (95% KI: 0,30; 0,62)

Subgruppen auf der Basis weiterer Patientencharakteristika (Ergebnisse dargestellt als Hazard Ratios):

- Alter bei Randomisierung (<65, ≥65) und (<40, 41–54, 55–64, 65–74, ≥75)

- <65 (n=514): 0,55 (95% KI: 0,40; 0,76)
- ≥65 (n=161): 0,27 (95% KI: 0,15; 0,49)
- <40 (n=118): 0,54 (95% KI: 0,28; 1,04)
- 41–54 (n=225): 0,47 (95% KI: 0,28; 0,77)
- 55–64 (n=171): 0,68 (95% KI: 0,38; 1,20)
- 65–74 (n=111): 0,18 (95% KI: 0,07; 0,46)
- ≥75 (n=50): 0,43 (95% KI: 0,20; 0,95)
- **Geschlecht (weiblich, männlich)**
 - weiblich (n=294): 0,57 (95% KI: 0,37; 0,87)
 - männlich (n=381): 0,39 (95% KI: 0,27; 0,58)
- **Rasse (Weiß, Nicht-weiß)**
 - Nicht-weiß (n=4): - (95% KI: -; -)
 - Weiß (n=671): 0,35 (95% KI: 0,47; 0,61)
- **Hirnmetastasen vor Behandlungsbeginn (nein, ja)**
 - ja (n=2): - (95% KI: -; -)
 - nein (n=669): 0,47 (95% KI: 0,36; 0,63)
- **Subgruppen auf der Basis des BRAF-V600 Mutationsstatus**
 - Siehe Datenschnitt 30. Dezember 2010

Datenschnitt 31. März 2011 (mit Zensierung bei „cross-over“):

Subgruppen auf der Basis der Stratifizierungsfaktoren für die Randomisierung (Ergebnisse dargestellt als Hazard Ratios):

- Region (Nordamerika, Westeuropa, Australien/Neuseeland, andere)
 - Nordamerika (n=172): 0,53 (95% KI: 0,31; 0,92)
 - Westeuropa (n=408): 0,39 (95% KI: 0,27; 0,56)
 - Australien/Neuseeland (n=77): 0,63 (95% KI: 0,27; 1,45)
 - Andere (n=18): 0,33 (95% KI: 0,03; 3,23)
- ECOG Performance Status bei Randomisierung (0, 1)
 - ECOG Performance Status bei Randomisierung 0 (n=459): 0,41 (95% KI: 0,27; 0,62)
 - ECOG Performance Status bei Randomisierung 1 (n=216): 0,49 (95% KI: 0,33; 0,72)
- Klassifikation von Lymphknotenbefall und Metastasierung bei Randomisierung (nicht resezierbares Stadium IIIC, M1a, M1b, M1c)
 - Nicht resezierbares Stadium IIIC (n=33): 0,30 (95% KI: 0,07; 1,27)
 - M1a (n=74): 0,49 (95% KI: 0,17; 1,38)
 - M1b (n=127): 0,74 (95% KI: 0,35; 1,58)
 - M1c (n=441): 0,39 (95% KI: 0,28; 0,55)
 - Nicht resezierbares Stadium IIIC, M1a, M1b (n=234): 0,59 (95% KI: 0,34; 1,03)
- LDH bei Randomisierung (normal, erhöht)
 - LDH bei Randomisierung normal (n=391): 0,44 (95% KI: 0,27; 0,70)
 - LDH bei Randomisierung erhöht (n=284): 0,41 (95% KI: 0,28; 0,58)

Subgruppen auf der Basis weiterer Patientencharakteristika (Ergebnisse dargestellt als Hazard Ratios):

- Alter bei Randomisierung (<65, ≥65) und (<40, 41–54, 55–64, 65–74, ≥75)

- <65 (n=514): 0,52 (95% KI: 0,38; 0,72)
- ≥65 (n=161): 0,26 (95% KI: 0,14; 0,47)
- <40 (n=118): 0,54 (95% KI: 0,28; 1,04)
- 41–54 (n=225): 0,44 (95% KI: 0,26; 0,73)
- 55–64 (n=171): 0,63 (95% KI: 0,36; 1,12)
- 65–74 (n=111): 0,17 (95% KI: 0,07; 0,45)
- ≥75 (n=50): 0,41 (95% KI: 0,19; 0,90)
- **Geschlecht (weiblich, männlich)**
 - weiblich (n=294): 0,56 (95% KI: 0,37; 0,86)
 - männlich (n=381): 0,36 (95% KI: 0,25; 0,54)
- **Rasse (Weiß, Nicht-weiß)**
 - Nicht-weiß (n=4): - (95% KI: -; -)
 - Weiß (n=671): 0,44 (95% KI: 0,33; 0,59)
- **Hirnmetastasen vor Behandlungsbeginn (nein, ja)**
 - ja (n=2): - (95% KI: -; -)
 - nein (n=669): 0,45 (95% KI: 0,34; 0,60)
- **Subgruppen auf der Basis des BRAF-V600 Mutationsstatus**
 - Siehe Datenschnitt 30. Dezember 2010

Datenschnitt 03. Oktober 2011 (ohne Zensierung bei „cross-over“):

Subgruppen auf der Basis der Stratifizierungsfaktoren für die Randomisierung (Ergebnisse dargestellt als Hazard Ratios):

- Region (Nordamerika, Westeuropa, Australien/Neuseeland, andere)
 - Nordamerika (n=172): 0,74 (95% KI: 0,48; 1,13)
 - Westeuropa (n=408): 0,61 (95% KI: 0,46; 0,80)
 - Australien/Neuseeland (n=77): 0,95 (95% KI: 0,52; 1,74)
 - Andere (n=18): 0,34 (95% KI: 0,04; 3,00)
- ECOG Performance Status bei Randomisierung (0, 1)
 - ECOG Performance Status bei Randomisierung 0 (n=459): 0,69 (95% KI: 0,52; 0,92)
 - ECOG Performance Status bei Randomisierung 1 (n=216): 0,62 (95% KI: 0,45; 0,86)
- Klassifikation von Lymphknotenbefall und Metastasierung bei Randomisierung (nicht resezierbares Stadium IIIC, M1a, M1b, M1c)
 - Nicht resezierbares Stadium IIIC (n=33): 0,41 (95% KI: 0,13; 1,36)
 - M1a (n=74): 1,16 (95% KI: 0,53; 2,52)
 - M1b (n=127): 1,04 (95% KI: 0,61; 1,80)
 - M1c (n=441): 0,57 (95% KI: 0,45; 0,74)
 - Nicht resezierbares Stadium IIIC, M1a, M1b (n=234): 0,94 (95% KI: 0,62; 1,42)
- LDH bei Randomisierung (normal, erhöht)
 - LDH bei Randomisierung normal (n=391): 0,72 (95% KI: 0,52; 1,00)
 - LDH bei Randomisierung erhöht (n=284): 0,57 (95% KI: 0,43; 0,76)

Subgruppen auf der Basis weiterer Patientencharakteristika (Ergebnisse dargestellt als Hazard Ratios):

- Alter bei Randomisierung (<65, ≥65) und (<40, 41–54, 55–64, 65–74, ≥75)

- <65 (n=514): 0,72 (95% KI: 0,56; 0,92)
- ≥65 (n=161): 0,50 (95% KI: 0,32; 0,77)
- <40 (n=119): 0,65 (95% KI: 0,39; 1,07)
- 41–54 (n=224): 0,71 (95% KI: 0,48; 1,04)
- 55–64 (n=171): 0,82 (95% KI: 0,53; 1,27)
- 65–74 (n=111): 0,56 (95% KI: 0,32; 0,98)
- ≥75 (n=50): 0,35 (95% KI: 0,17; 0,72)
- **Geschlecht (weiblich, männlich)**
 - weiblich (n=294): 0,78 (95% KI: 0,56; 1,09)
 - männlich (n=381): 0,60 (95% KI: 0,45; 0,80)
- **Rasse (Weiß, Nicht-weiß)**
 - Nicht-weiß (n=4): - (95% KI: -; -)
 - Weiß (n=671): 0,67 (95% KI: 0,54; 0,83)
- **Hirnmetastasen vor Behandlungsbeginn (nein, ja)**
 - ja (n=2): - (95% KI: -; -)
 - nein (n=670): 0,69 (95% KI: 0,55; 0,85)
- **Subgruppen auf der Basis des BRAF-V600 Mutationsstatus**
 - Siehe Datenschnitt 30. Dezember 2010

Datenschnitt 03. Oktober 2011 (mit Zensierung bei „cross-over“):

Subgruppen auf der Basis der Stratifizierungsfaktoren für die Randomisierung (Ergebnisse dargestellt als Hazard Ratios):

- Region (Nordamerika, Westeuropa, Australien/Neuseeland, andere)
 - Nordamerika (n=172): 0,66 (95% KI: 0,43; 1,03)
 - Westeuropa (n=408): 0,54 (95% KI: 0,41; 0,72)
 - Australien/Neuseeland (n=77): 0,97 (95% KI: 0,48; 1,99)
 - Andere (n=18): 0,45 (95% KI: 0,05; 4,32)
- ECOG Performance Status bei Randomisierung (0, 1)
 - ECOG Performance Status bei Randomisierung 0 (n=459): 0,64 (95% KI: 0,47; 0,86)
 - ECOG Performance Status bei Randomisierung 1 (n=216): 0,52 (95% KI: 0,37; 0,73)
- Klassifikation von Lymphknotenbefall und Metastasierung bei Randomisierung (nicht resezierbares Stadium IIIC, M1a, M1b, M1c)
 - Nicht resezierbares Stadium IIIC (n=33): 0,39 (95% KI: 0,11; 1,37)
 - M1a (n=74): 1,01 (95% KI: 0,45; 2,26)
 - M1b (n=127): 0,96 (95% KI: 0,54; 1,69)
 - M1c (n=441): 0,52 (95% KI: 0,40; 0,67)
 - Nicht resezierbares Stadium IIIC, M1a, M1b (n=234): 0,87 (95% KI: 0,56; 1,34)
- LDH bei Randomisierung (normal, erhöht)
 - LDH bei Randomisierung normal (n=391): 0,65 (95% KI: 0,46; 0,91)
 - LDH bei Randomisierung erhöht (n=284): 0,50 (95% KI: 0,37; 0,67)

Subgruppen auf der Basis weiterer Patientencharakteristika (Ergebnisse dargestellt als Hazard Ratios):

- Alter bei Randomisierung (<65, ≥65) und (<40, 41–54, 55–64, 65–74, ≥75)

- <65 (n=514): 0,67 (95% KI: 0,52; 0,87)
- ≥65 (n=161): 0,42 (95% KI: 0,26; 0,65)
- <40 (n=119): 0,64 (95% KI: 0,38; 1,08)
- 41–54 (n=224): 0,63 (95% KI: 0,42; 0,93)
- 55–64 (n=171): 0,77 (95% KI: 0,49; 1,24)
- 65–74 (n=111): 0,47 (95% KI: 0,26; 0,85)
- ≥75 (n=50): 0,32 (95% KI: 0,15; 0,68)
- **Geschlecht (weiblich, männlich)**
 - weiblich (n=294): 0,70 (95% KI: 0,50; 0,98)
 - männlich (n=381): 0,56 (95% KI: 0,41; 0,75)
- **Rasse (Weiß, Nicht-weiß)**
 - Nicht-weiß (n=4): - (95% KI: -; -)
 - Weiß (n=671): 0,61 (95% KI: 0,49; 0,77)
- **Hirnmetastasen vor Behandlungsbeginn (nein, ja)**
 - ja (n=2): - (95% KI: -; -)
 - nein (n=670): 0,63 (95% KI: 0,50; 0,79)
- **Subgruppen auf der Basis des BRAF-V600 Mutationsstatus**
 - Siehe Datenschnitt 30. Dezember 2010

Progressionsfreies Überleben - Hazard Ratio

Die Hazard Ratios wurden für die Subgruppen berechnet. Die Subgruppen waren im Studienprotokoll und im Statistical Analysis Plan (SAP) präspezifiziert.

Subgruppen auf der Basis der Stratifizierungsfaktoren für die Randomisierung (Ergebnisse dargestellt als Hazard Ratios):

- Region (Nordamerika, Westeuropa, Australien/Neuseeland, andere)
 - Nordamerika (n=147): 0,30 (95% KI: 0,19; 0,47)
 - Westeuropa (n=328): 0,24 (95% KI: 0,17; 0,32)
 - Australien/Neuseeland (n=61): 0,28 (95% KI: 0,13; 0,61)
 - Andere (n=13): 0,00 (95% KI: 0,00; -)
- ECOG Performance Status bei Randomisierung (0, 1)
 - ECOG Performance Status bei Randomisierung 0 (n=365): 0,21 (95% KI: 0,15; 0,29)
 - ECOG Performance Status bei Randomisierung 1 (n=184): 0,34 (95% KI: 0,23; 0,51)
- Klassifikation von Lymphknotenbefall und Metastasierung bei Randomisierung (nicht resezierbares Stadium IIIC, M1a, M1b, M1c)
 - Nicht resezierbares Stadium IIIC (n=24): 0,06 (95% KI: 0,01; 0,54)
 - M1a (n=55): 0,23 (95% KI: 0,08; 0,63)
 - M1b (n=102): 0,34 (95% KI: 0,19; 0,59)
 - M1c (n=368): 0,24 (95% KI: 0,18; 0,32)
 - Nicht resezierbares Stadium IIIC, M1a, M1b (n=181): 0,31 (95% KI: 0,20; 0,48)
- LDH bei Randomisierung (normal, erhöht)
 - LDH bei Randomisierung normal (n=318): 0,22 (95% KI: 0,15; 0,31)
 - LDH bei Randomisierung erhöht (n=231): 0,28 (95% KI: 0,20; 0,39)

Subgruppen auf der Basis weiterer Patientencharakteristika (Ergebnisse dargestellt als Hazard Ratios):

- Alter bei Randomisierung (<65, ≥65) und (<40, 41–54, 55–64, 65–74, ≥75)
 - <65 (n=421): 0,26 (95% KI: 0,20; 0,34)
 - ≥65 (n=128): 0,26 (95% KI: 0,15; 0,45)
 - <40 (n=100): 0,32 (95% KI: 0,18; 0,56)
 - 41–54 (n=185): 0,22 (95% KI: 0,15; 0,34)
 - 55–64 (n=136): 0,24 (95% KI: 0,14; 0,39)
 - 65–74 (n=90): 0,14 (95% KI: 0,06; 0,31)
 - ≥75 (n=38): 0,54 (95% KI: 0,24; 1,21)
- Geschlecht (weiblich, männlich)
 - weiblich (n=240): 0,26 (95% KI: 0,18; 0,38)
 - männlich (n=309): 0,25 (95% KI: 0,18; 0,34)
- Rasse (Weiß, Nicht-weiß)
 - Nicht-weiß (n=2): - (95% KI: -; -)
 - Weiß (n=547): 0,26 (95% KI: 0,20; 0,33)
- Hirnmetastasen vor Behandlungsbeginn (nein, ja)
 - ja (n=2): - (95% KI: -; -)
 - nein (n=542): 0,26 (95% KI: 0,20; 0,33)
- Subgruppen auf der Basis des BRAF-V600 Mutationsstatus
 - V600E (n=164): 0,34 (95% KI: 0,28; 0,50)
 - Andere als V600E (n=56): 0,48 (95% KI: 0,25; 0,90)

Der Behandlungseffekt für das progressionsfreie Überleben zugunsten von Vemurafenib wurde über alle Subgruppen hinweg beobachtet (Alter, Geschlecht, LDH zu Studienbeginn, ECOG Performance Status, Klassifikation des Lymphknotenbefalls und der Metastasierung). Das 95%-Konfidenzintervall der Subgruppen mit wenig Patienten war größer.

Tabelle 4-34: Interaktionstests nach Subgruppen (progressionsfreies Überleben, außer Mutationsstatus) – Datenschnitt: 30. Dezember 2010

Subgruppe	Progressionsfreies Überleben	Subgruppendefinition
	p-Wert	
Subgruppen auf der Basis der Stratifizierungsfaktoren für die Randomisierung		
Geographische Region	0,0170 ^b	Nordamerika, Westeuropa, Australien/Neuseeland, Andere
ECOG Performance Status	0,2156	0 oder 1
Klassifikation von Lymphknotenbefall und Metastasierung bei Randomisierung	0,6270	Nicht resezierbares Stadium IIIC/ M1a/ M1b/ M1c
Klassifikation von Lymphknotenbefall und Metastasierung bei Randomisierung	0,3723	Nicht resezierbares Stadium IIIC, M1a, M1b/ M1c
Laktatdehydrogenase-Wert (LDH) bei Randomisierung	0,3042	Normal, erhöht
Subgruppen auf der Basis weiterer Patientencharakteristika		
Altersklassen (≤ 40 ; 41-54 ; 55-64 ; 65-74; ≥ 75)	0,1710	≤ 40 ; 41-54 ; 55-64 ; 65-74; ≥ 75
Altersklassen (<65 ; ≥ 65)	0,5887	<65 ; ≥ 65
Geschlecht	0,6433	Männlich, Weiblich
Rasse	nicht berechenbar ^a	Weiß, Nicht-weiß
Hirnmetastasen	nicht berechenbar ^a	Ja, nein
V600E	0,6460	entfällt
Nicht-V600E	0,5085	Andere als V600E Mutationen
a: Interaktionstest nicht berechenbar, da 1 Subgruppe zu klein war und sich 0 Freiheitsgrade ergaben, Hintergrund: N=4 Patienten in Subgruppe 'Nicht-Weiß', N=2 Patienten in Subgruppe ‚Hirnmetastasen‘, b: Signifikantes Ergebnis bedingt durch multiples Testen und zwei sehr kleine Subgruppen (‘Andere’ n=13; ‘Australien/Neuseeland’ n=61), die das signifikante Ergebnis zufällig machen könnten.		

Interaktionstests wurden nur für den Datenschnitt vom 30. Dezember 2010 durchgeführt.

Beste Gesamtansprechrates

Der Behandlungseffekt bezüglich der besten Gesamtansprechrates zugunsten von Vemurafenib wurde über alle Subgruppen hinweg beobachtet.

Subgruppen auf der Basis der Stratifizierungsfaktoren für die Randomisierung (Ergebnisse dargestellt als Odds Ratios):

- Region (Nordamerika, Westeuropa, Australien/Neuseeland, andere)
 - Nordamerika (n=121): 14,11 (95% KI: 3,98; 50,10)
 - Westeuropa (n=262): 18,85 (95% KI: 8,17; 43,48)
 - Australien/Neuseeland (n=51): 11,50 (95% KI: 2,24; 59,09)
 - Andere (n=5): <100,00 (95% KI: 0,00; >1000)
- ECOG Performance Status bei Randomisierung (0, 1)
 - ECOG Performance Status bei Randomisierung 0 (n=292): 19,31 (95% KI: 8,46; 44,10)
 - ECOG Performance Status bei Randomisierung 1 (n=147): 12,03 (95% KI: 4,35; 33,28)
- Klassifikation von Lymphknotenbefall und Metastasierung bei Randomisierung (nicht resezierbares Stadium IIIC, M1a, M1b, M1c)
 - Nicht resezierbares Stadium IIIC (n=21): >100,00 (95% KI: 0,00; >1000)
 - M1a (n=46): 2,62 (95% KI: 0,57; 12,13)
 - M1b (n=87): 8,70 (95% KI: 2,65; 28,58)
 - M1c (n=285): 31,97 (95% KI: 12,35; 82,74)
 - Nicht resezierbares Stadium IIIC, M1a, M1b (n=154): 6,26 (95% KI: 2,53; 15,45)
- LDH bei Randomisierung (normal, erhöht)
 - LDH bei Randomisierung normal (n=261): 12,10 (95% KI: 5,83; 25,13)
 - LDH bei Randomisierung erhöht (n=178): 37,15 (95% KI: 8,61; 160,37)

Subgruppen auf der Basis weiterer Patientencharakteristika (Ergebnisse dargestellt als Odds Ratios):

- Alter bei Randomisierung (<65, ≥65) und (<40, 41–54, 55–64, 65–74, ≥75)
 - <65 (n=342): 19,00 (95% KI: 9,09; 39,72)
 - ≥65 (n=97): 9,64 (95% KI: 2,66; 34,92)
 - <40 (n=83): 9,37 (95% KI: 2,69; 32,67)
 - 41–54 (n=156): 48,17 (95% KI: 11,03; 210,48)
 - 55–64 (n=103): 12,71 (95% KI: 3,53; 45,81)
 - 65–74 (n=66): 8,42 (95% KI: 2,17; 32,63)
 - ≥75 (n=31): >100,00 (95% KI: 0,00; >1000)
- Geschlecht (weiblich, männlich)
 - weiblich (n=190): 17,71 (95% KI: 7,00; 44,76)
 - männlich (n=249): 15,64 (95% KI: 6,43; 38,06)
- Rasse (Weiß, Nicht-weiß)
 - Nicht-weiß (n=2): - (95% KI: -; -)
 - Weiß (n=437): 15,95 (95% KI: 8,41; 30,25)
- Hirnmetastasen vor Behandlungsbeginn (nein, ja)
 - ja (n=2): - (95% KI: -; -)
 - nein (n=433): 16,23 (95% KI: 8,56; 30,79)
- Subgruppen auf der Basis des BRAF-V600 Mutationsstatus
 - V600E (n=164): 14,00 (95% KI: 5,51; 35,60)
 - Nicht-V600E (n=56): 5,33 (95% KI: 1,23; 23,06)

Unerwünschte Ereignisse

Subgruppen auf der Basis der Stratifizierungsfaktoren für die Randomisierung:

- Region (Nordamerika, Westeuropa, Australien/Neuseeland, andere)
 - Nicht verfügbar (nicht präspezifiziert im Studienprotokoll oder SAP)

- ECOG Performance Status bei Randomisierung (0, 1)
 - Nicht verfügbar (nicht präspezifiziert im Studienprotokoll oder SAP)
- Klassifikation von Lymphknotenbefall und Metastasierung bei Randomisierung (nicht resezierbares Stadium IIIC, M1a, M1b, M1c)
 - Nicht verfügbar (nicht präspezifiziert im Studienprotokoll oder SAP)
- LDH bei Randomisierung (normal, erhöht)
 - Nicht verfügbar (nicht präspezifiziert im Studienprotokoll oder SAP)

Subgruppen auf der Basis weiterer Patientencharakteristika:

- Alter bei Randomisierung (<65, ≥65) und (<40, 41–54, 55–64, 65–74, ≥75)

75% der Patienten in der Safety Population waren bei Studienbeginn ≥65 Jahre alt. Sieben Prozent der Patienten waren 75 Jahre oder älter. Der Anteil der Patienten, die <65 Jahre alt waren war im Dacarbazinarm etwas höher als im Vemurafenibarm (79% vs. 72%).

Wenn alle unerwünschten Ereignisse unabhängig vom Schweregrad betrachtet werden, treten folgende unerwünschten Ereignisse im Vemurafenibarm bei Patienten ≥65 Jahre häufiger (≥5%) auf als bei Patienten <65 Jahre (bevorzugte Begriffe gemäß MedDRA (41)): Übelkeit, aktinische Keratose, periphere Ödeme, Plattenepithelkarzinome der Haut, verminderter Appetit, Depression, Vorhofflimmern. Folgende Ereignisse traten im Vemurafenibarm häufiger (≥5% häufiger) bei Patienten <65 Jahren auf (bevorzugte Begriffe gemäß MedDRA (41)): Arthralgie, Alopezie, Hyperkeratose, trockene Haut, Erytheme, makulo-papulöse Exantheme, Keratosis pilaris, Lichtempfindlichkeitsreaktionen, Obstipation, Pyrexie, Myalgie und Kopfschmerzen.

Unerwünschte Ereignisse des Schweregrades ≥3

Folgende unerwünschte Ereignisse des Schweregrads ≥3 traten im Vemurafenibarm häufiger (≥5% häufiger) bei Patienten ≥65 Jahren auf als bei Patienten <65 Jahre (bevorzugte Begriffe gemäß MedDRA (41)): Plattenepithelkarzinome der Haut (19% vs. 8%), Ausschlag (19% vs. 7%), erhöhte Gammaglutamyltransferase (4% vs. 2%). Folgende unerwünschte Ereignisse des Schweregrads ≥3 traten im Vemurafenibarm häufiger bei Patienten <65 Jahren auf als bei Patienten ≥65 Jahre (bevorzugte Begriffe gemäß MedDRA (41)): Lichtempfindlichkeitsreaktionen (4% vs. 0%), makulo-papulöser Ausschlag (3% vs. 1%).

Im Allgemeinen waren die Laborwerte vergleichbar bezüglich der Patienten ≥65 und <65 Jahre im Vemurafenibarm mit folgenden Ausnahmen (Schweregrad ≥3):

- Vermindert Hämoglobin 5,6% vs. 3%
- Erhöhte alkalische Phosphatase: 4% vs. 2%

- Erhöhte Alanin-Aminotransferase: 4% vs. 0%

Zusammengefasst, zeigte sich bei den unerwünschten Ereignissen nach den Subgruppen Patienten ≥ 65 Jahre und Patienten < 65 Jahre unterteilt derselbe Trend wie in der gesamten Safety Population (d.h. eine erhöhte Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen vom besonderem Interesse wie Plattenepithelkarzinome der Haut, Ausschlag, Lichtempfindlichkeitsreaktionen und Arthralgien, die im Vemurafenibarm im Vergleich zum Dacarbazinarm beobachtet wurden). Es gab keinen Hinweis, dass die Erhöhung der unerwünschten Ereignisse im Vemurafenib- im Vergleich zum Dacarbazinarm bei einer Altersgruppe (Patienten ≥ 65 Jahre oder Patienten < 65 Jahre) größer war als bei der anderen. Innerhalb des Vemurafenibarms war das Auftreten von Plattenepithelkarzinomen der Haut und Ausschlag des Schweregrads ≥ 3 häufiger bei Patienten ≥ 65 Jahre als bei Patienten < 65 Jahre.

- < 40 : Nicht verfügbar (nicht präspezifiziert im Studienprotokoll oder SAP)
- 41–54: Nicht verfügbar (nicht präspezifiziert im Studienprotokoll oder SAP)
- 55–64: Nicht verfügbar (nicht präspezifiziert im Studienprotokoll oder SAP)
- 65–74: Nicht verfügbar (nicht präspezifiziert im Studienprotokoll oder SAP)
- ≥ 75 : Nicht verfügbar (nicht präspezifiziert im Studienprotokoll oder SAP)

- Geschlecht (weiblich, männlich)

Die Safety Population bestand zu 42% aus Frauen und zu 58% aus Männern. Die Verhältnisse waren in beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

Wenn alle unerwünschten Ereignisse unabhängig vom Schweregrad betrachtet werden, zeigte sich ein Trend, dass unerwünschte Ereignisse im Vemurafenibarm häufiger von weiblichen als von männlichen Patienten berichtet wurden. In folgenden Systemorganklassen (MedDRA (41)) traten im Vemurafenibarm unerwünschte Ereignisse häufiger ($\geq 10\%$ häufiger) bei Frauen als bei Männern auf: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Gefäßerkrankungen. Diese Unterschiede reflektieren die Unterschiede verschiedener unerwünschter Ereignisse innerhalb der Systemorganklasse und wurden nicht von einem spezifischen Ereignis verursacht.

Konkrete unerwünschte Ereignisse die häufiger ($\geq 5\%$ häufiger) bei Männern als bei Frauen im Vemurafenibarm auftraten, waren folgende (bevorzugte Begriffe gemäß MedDRA (41)): Pruritus, Dysgeusie, Keratoakanthome und Follikulitis.

Unerwünschte Ereignisse des Schweregrades ≥ 3

Folgende unerwünschte Ereignisse des Schweregrades ≥ 3 traten häufiger bei Frauen als bei Männern im Vemurafenibarm auf: (1) Ausschlag: 12% Frauen vs. 6% Männer, (2) Arthralgien: 5% Frauen vs. 2% Männer und (3) Lichtempfindlichkeitsreaktionen: 4% Frauen vs. 2% Männer.

In der Systemorganklasse „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ (MedDRA (41)), welche unter anderem das unerwünschte Ereignis Ausschlag enthielt, war im Vemurafenibarm der Anteil an Frauen mit einem unerwünschten Ereignis des Schweregrades ≥ 3 höher (26%) als bei Männern (13%).

Ein unerwünschtes Ereignisses des Schweregrades ≥ 3 trat bei Männern häufiger als bei Frauen im Vemurafenibarm auf: Keratoakanthome: 8% Männer vs. 3% Frauen.

Im Allgemeinen waren die Laborwerte zwischen Männern und Frauen im Vemurafenibarm vergleichbar, bis auf folgende Ausnahmen (Schweregrad ≥ 3):

- Erhöhte alkalische Phosphatase: 4,1% Männer vs. 1,6% Frauen
- Erhöhtes Gesamtbilirubin 2,6% Männer vs. 0,8% Frauen
- Erhöhtes Kreatinin: 0,5% Männer vs. 3,1% Frauen

Zusammengefasst zeigte sich, bei den unerwünschten Ereignissen nach den Subgruppen Frauen und Männer unterteilt, derselbe Trend wie in der gesamten Safety Population (d.h. eine erhöhte Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen vom besonderem Interesse wie Plattenepithelkarzinome der Haut, Ausschlag, Lichtempfindlichkeitsreaktionen und Arthralgien, die im Vemurafenibarm im Vergleich zum Dacarbazinarm beobachtet wurden). Es gab keinen Hinweis, dass irgendein Anstieg der unerwünschten Ereignisse im Vemurafenib- im Vergleich zum Dacarbazinarm bei einem Geschlecht größer war als bei dem anderen. Innerhalb des Vemurafenibarms war die Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse des Schweregrades ≥ 3 (Ausschlag und andere Haut- und subkutane Gewebestörungen, Lichtempfindlichkeitsreaktionen und Arthralgien) bei Frauen häufiger als bei Männern.

- Rasse (Weiß, Nicht-weiß)

Zur Rassenzugehörigkeit (Weiß, Nicht-weiß) wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da 99% der Patienten in der Studie NO25026 (BRIM3) eine weiße Hautfarbe hatten.

- Hirnmetastasen vor Behandlungsbeginn (nein, ja)
 - Nicht verfügbar (nicht präspezifiziert im Studienprotokoll oder SAP)

- Subgruppen auf der Basis des BRAF-V600 Mutationsstatus

Ergebnisse einer Sanger Sequenzierung waren für insgesamt 197 Patienten der Population für die Sicherheitsauswertung (safety population) vorhanden (109 Vemurafenib, 88 Dacarbazin). Diese wiesen zu 76% eine V600E Mutation und zu 24% eine andere V600 Mutation auf. Bei einer Analyse der unerwünschten Ereignisse abhängig vom Mutationsstatus gab es keine besonderen Bedenken hinsichtlich der Sicherheit von Vemurafenib im Vergleich zu Dacarbazin.

Konkrete unerwünschte Ereignisse, die häufiger bei Vemurafenibpatienten mit Nicht-V600E Mutationsstatus auftraten, waren dieselben, die auch in der generellen Population für die Sicherheitsauswertung auftraten (z.B. kutanes Plattenepithelkarzinom, Abweichungen der Laborwerte der Leber etc.).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie NO25026 (BRIM3) mit den exploratorischen Endpunkten „FACT-M“ und „Schmerz (visuelle Analogskala)“ gemessen.

Für die Endpunkte „FACT-M“ und „Schmerz (visuelle Analogskala)“ liegen keine präspezifizierten Subgruppenanalysen aus der Studie NO25026 (BRIM3) vor. Post-hoc Subgruppenanalysen wurden nicht durchgeführt.

4.3.1.3.8 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 Vemurafenib im Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“ wurde eine Studie (RCT) eingeschlossen:

Studie NO25026 (BRIM3) randomisierte, offene Phase III-Studie:

Vemurafenib 4 x 240 mg Filmtabletten morgens und abends (tägliche Gesamtdosis 1920 mg) (n=337) vs. Dacarbazin 1000 mg/m² i.v. (bis zu 60 Minuten) an Tag 1 alle drei Wochen (Zykluslänge: 3 Wochen) (n=338).

Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie NO25026 (BRIM3)

Gesamtüberleben (overall survival, OS)

Die Aussagekraft dieses Endpunktes ist hoch, da der Endpunkt ein niedriges Verzerrungspotenzial aufweist.

Vemurafenib verbessert das Gesamtüberleben im Vergleich zu Dacarbazin signifikant (p<0,0001, Log-Rank Test).

Das Ausmaß der Verbesserung des Endpunktes „Gesamtüberleben“ gegenüber Dacarbazin lässt sich an den beiden Analysen dieses Endpunktes – Hazard Ratio und medianes Überleben – zeigen:

1. Die Hazard Ratio für die Mortalität im Vemurafenibarm verglichen mit den Patienten im Dacarbazinarm beträgt 0,37 (95% KI: 0,26; 0,55) (Datenschnitt 30. Dezember 2010).
2. Für den Datenschnitt vom 30. Dezember 2010 konnte das mediane Überleben der Vemurafenibpatienten auf 9,23 Monate (95% KI: 8,05; nicht erreicht) geschätzt werden. Das mediane Überleben der Dacarbazinpatienten zu diesem Zeitpunkt betrug 7,75 Monate (95% KI: 6,28; 10,28). Diese Ergebnisse haben die Einschränkung, dass das mediane Überleben zu diesem Zeitpunkt eine sehr konservative Schätzung ist, die zudem wegen der vielen Zensierungen noch wenig robust ist.

Der Behandlungseffekt zugunsten von Vemurafenib wurde über alle Subgruppen hinweg beobachtet. Die Subgruppenanalysen zum Mutationsstatus weisen darauf hin, dass der Behandlungseffekt auch bei Patienten mit Nicht-V600E Mutationen besteht.

Progressionsfreies Überleben (progression free survival, PFS)

Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes ist „hoch“.

Eine Validierung des progressionsfreien Überlebens in Abschnitt 4.5.4 erfolgt aus den in Abschnitt 4.2.5.2 genannten Gründen nicht, da Roche diesen Endpunkt als patientenrelevant einstuft.

Tumoransprechen (beste Gesamtansprechrage, Ansprechdauer und Zeit bis zum Ansprechen)

Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes ist „hoch“.

Eine Validierung des Tumoransprechens in Abschnitt 4.5.4 erfolgt aus den in Abschnitt 4.2.5.2 genannten Gründen nicht, da Roche diesen Endpunkt als patientenrelevant einstuft.

Unerwünschte Ereignisse

Die Aussagekraft dieses Endpunktes ist hoch, da der Endpunkt ein niedriges Verzerrungspotenzial aufweist.

Die häufigsten bei der Anwendung von Vemurafenib berichteten Nebenwirkungen beinhalten Arthralgie, Abgeschlagenheit, Ausschlag, Lichtempfindlichkeitsreaktionen, Übelkeit, Alopezie und Pruritus. Kutane Plattenepithelkarzinome wurden sehr häufig berichtet. Wie hoch der genaue Anteil von kutanen Plattenepithelkarzinomen bzw. von Keratoakanthomen ist, wird aktuell in einer wissenschaftlichen Nachuntersuchung bestimmt.

Mit Ausnahme der Plattenepithelkarzinome der Haut, für welche gemäß Studienprotokoll der Schweregrad 3 vorgegeben war, war die Mehrheit der unerwünschten Ereignisse vom Schweregrad 1 oder 2 und führte nur selten zum Abbruch der Behandlung.

Die durch Vemurafenib verursachten unerwünschten Ereignisse werden als gut handhabbar eingeschätzt, denn über das Monitoring der Patienten und/oder eine Dosisreduktion bzw. Therapieunterbrechung war ein effektives Management der unerwünschten Ereignisse möglich.

Den gegenüber Dacarbazin häufiger auftretenden unerwünschten Ereignissen steht ein bisher durch therapeutische Maßnahmen nicht erreichter Überlebensvorteil für Patienten im Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“ gegenüber.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse sind vom Risk Managementplan erfasst. Des Weiteren gibt es unerwünschte Ereignisse, die unter einer Dacarbazintherapie häufiger auftreten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M, Schmerz (visuelle Analogskala))

Das Verzerrungspotenzial dieser Endpunkte ist „hoch“. Die Nachweise bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität haben keine Aussagekraft.

4.3.2 Weitere Unterlagen**4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-35: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.

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

Tabelle 4-36: 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.

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 <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 4-38: 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.

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 4-39: 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)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an 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.

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 0.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. 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 4-40: 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>

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 4-41: 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 4-42: 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 4.3.1.3.7.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

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

Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-43: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
11-091	nein	laufend	Beginn: November 2011	Vemurafenib
ML25597	nein	laufend	Beginn: Dezember 2011	Vemurafenib
MO25515	nein	laufend	Beginn: März 2011	Vemurafenib
MO25653	nein	laufend	Beginn: November 2010	Vemurafenib
MO25743	nein	laufend	Beginn: Juli 2011	Vemurafenib
NO25026 (BRIM3)	ja	laufend	Beginn: Januar 2010 Datenschnitte vom Dezember 2010, März 2011 und Oktober 2011	Vemurafenib vs. Dacarbazin
NO25390	nein	laufend	Beginn: November 2011	Vemurafenib (bei pädiatrischen Patienten)
NO25395	nein	laufend	Beginn: Februar 2011	Vemurafenib in Kombination mit GDC-0973 (MEK-Inhibitor)
NP22657 (BRIM2)	ja	laufend	Beginn: September 2009 Datenschnitte: September 2010 und Juli 2011	Vemurafenib
NP22676	ja	laufend	Beginn: November 2009 Datenschnitt vom Juli 2010	Vemurafenib
NP25158	ja	laufend	Beginn: Juli 2010 Datenschnitt vom Oktober 2010	Vemurafenib
NP25163	ja	laufend	Beginn: April 2010 Datenschnitt vom Dezember 2010	Vemurafenib
NP25396	nein	laufend	Beginn: Januar 2011	Vemurafenib
PLX06-02	ja	laufend	Beginn: November 2006	Vemurafenib

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
			Datenschnitte vom Juni 2010 und August 2011	
PLX102-01P	ja	abgeschlossen	2 Monate 28. Dezember 2007 bis 03. März 2008	Vemurafenib

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Studien des pharmazeutischen Unternehmers Tabelle 4-43 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.

Stand: 15. Dezember 2011

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-43 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Die Ein- und Ausschlusskriterien aus Abschnitt 4.2.2 sind für diesen Abschnitt nur teilweise anwendbar. Wie in Abschnitt 4.3.1.3.1 beschrieben, werden im Abschnitt 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen nur Studien eingeführt, die dem Zweck der Unterstützung des Schätzers zum medianen Überleben aus der randomisierten kontrollierten Studie NO25026 (BRIM3) dienen:

Erweiterung der Fragestellung:

Gibt es weitere klinische Studien, die die Unsicherheit der Schätzung des medianen Überlebens für Vemurafenib aus der Studie NO25026 (BRIM3) reduzieren helfen?

Dies ist eine neue untergeordnete Fragestellung, die sich im Verlauf der Analyse der randomisierten kontrollierten Studie NO25026 (BRIM3) ergeben hat. Da NO25026 (BRIM3) die einzige Studie ist, die randomisiert kontrolliert ist und Vemurafenib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin vergleicht, müssen die Ein- und Ausschlusskriterien zur Beantwortung der untergeordneten Fragestellung, wie folgt, angepasst werden:

Einschlusskriterien	
E1	(Unverändert) <i>Patientenpopulation</i> : Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit BRAF-V600 Mutation positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom <u>Begründung</u> : Die im Einschlusskriterium E1 definierte Population entspricht der zugelassenen Population des Wirkstoffes Vemurafenib.
E2	(Unverändert) <i>Intervention</i> : Einsatz des Wirkstoffes Vemurafenib als Monotherapie <u>Begründung</u> : Der im Einschlusskriterium E2 definierte Wirkstoff Vemurafenib ist der Wirkstoff, auf welchen sich die Bewertung in diesem Dossier bezieht.
E3	(Gestrichen) <i>Zweckmäßige Vergleichstherapie</i>: Dacarbazin <u>Begründung</u>: 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“ (2) Allerdings ist vor den in Modul 3 3.1.1 genannten Hintergründen zu hinterfragen, inwieweit Dacarbazin als ethisch angemessener Vergleich im vorliegenden Fall gelten kann (vgl. Beratungsprotokoll (2)).
E4	(Unverändert) <i>Erhebung patientenrelevanter Endpunkte</i> : <u>Begründung</u> : Zur Darstellung des Zusatznutzens soll nach § 35 Abs. 1b Satz 5 SGB V, § 5 Abs. 2 Satz 3 Am-NutzenV und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 7 Abs. 2 Satz 3 VerfO des G-BA (4,5,6) auf patientenrelevante Zielgrößen in den Dimensionen: <ul style="list-style-type: none"> - Mortalität - Morbidität - Lebensqualität Bezug genommen werden.
E5	(Gestrichen) <i>Studientyp</i>: randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) <u>Begründung</u>: „Randomisierten kontrollierten Studien und systematischen Übersichten von RCTs wird im Rahmen von Therapiestudien der höchste Evidenzgrad zugeordnet“ (7) (Evidenzklassifizierung siehe 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 3 VerfO (6)).
E6	(Unverändert) <i>Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar</i> : <u>Begründung</u> : Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials einer Studie und damit der Festlegung der Ergebnissicherheit sind umfassende Informationen über die klinische Studie erforderlich. Dies ist nur durch einen Studienbericht oder eine Vollpublikation gewährleistet.

Ausschlusskriterien	
A1	(Unverändert) <i>Studienbericht oder Vollpublikation ist nicht in deutscher oder englischer Sprache verfügbar</i>
A2	(Unverändert) <i>Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation</i>
A3	(Hinzugefügt) <i>Laufende Studien, für welche noch keine Ergebnisse verfügbar sind, werden nicht berücksichtigt.</i>
A4	(Hinzugefügt) <i>Gemäß Prüfkriterien in Tabelle 4-45: <u>Begründung:</u> An Studien zur Beantwortung der Fragestellung ist die Anforderung zu stellen, dass sie vergleichbar mit der Studie NO25026 (BRIM3) sind.</i>
A5	(Hinzugefügt) <i>Randomisierte kontrollierte Studien, die bereits in Abschnitt 4.3.1 zur Nutzenbewertung herangezogen wurden.</i>

Tabelle 4-44: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
11-091	Die Studie ist noch nicht abgeschlossen, es liegen noch keine Ergebnisse vor. Daher wird die Studie nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. (clinicaltrials.gov: NCT01474551) Ausschlussgrund: A3
ML25597	Die Studie ist noch nicht abgeschlossen, es liegen noch keine Ergebnisse vor. Daher wird die Studie nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. (clinicaltrials.gov: NCT01248936) Ausschlussgrund: A3
MO25515	Die Studie ist noch nicht abgeschlossen, es liegen noch keine Ergebnisse vor. Daher wird die Studie nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. (clinicaltrials.gov: NCT01307397) Ausschlussgrund: A3
MO25653	Die Studie ist noch nicht abgeschlossen, es liegen noch keine Ergebnisse vor. Daher wird die Studie nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. (clinicaltrials.gov: NCT01253564) Ausschlussgrund: A3
MO25743	Die Studie ist noch nicht abgeschlossen, es liegen noch keine Ergebnisse vor. Daher wird die Studie nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. (clinicaltrials.gov: NCT01378975) Ausschlussgrund: A3
NO25026 (BRIM3)	Die Studie ist eine randomisierte kontrollierte Studie und wurde bereits in Abschnitt 4.3.1 ausführlich beschrieben. Sie wird im Abschnitt 4.3.2.3 nicht berücksichtigt. Ausschlussgrund: A5
NO25390	Die Studie wird bei pädiatrischen Patienten durchgeführt. Die Studie ist noch nicht abgeschlossen, es liegen noch keine Ergebnisse vor. Daher wird die Studie nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. (clinicaltrials.gov: NCT01378975) Ausschlussgrund: E1/A3
NO25395	Einsatz von Vemurafenib in Kombination mit einem anderen Wirkstoff. Die Studie ist noch nicht abgeschlossen, es liegen noch keine Ergebnisse vor. Daher wird die Studie nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. (clinicaltrials.gov: NCT01271803) Ausschlussgrund: E2/A3
NP22676	clinicaltrials.gov: NCT01001299 Ausschlussgrund: A4, siehe folgende Tabelle
NP25158	clinicaltrials.gov: NCT01164891 Ausschlussgrund: A4, siehe folgende Tabelle
NP25163	clinicaltrials.gov: NCT01107418 Ausschlussgrund: A4, siehe folgende Tabelle
NP25396	Die Studie ist noch nicht abgeschlossen, es liegen noch keine Ergebnisse vor. Daher wird die Studie nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
	(clinicaltrials.gov: NCT01264380) Ausschlussgrund: A3
PLX06-02	clinicaltrials.gov: NCT00405587 Ausschlussgrund: A4, siehe folgende Tabelle
PLX102-01P	In dieser Studie wurde die Bioverfügbarkeit sowie die Pharmakokinetik von Vemurafenib untersucht. Unmittelbar patientenrelevante Endpunkte wurden nicht untersucht. Daher wird die Studie nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. (clinicaltrials.gov: nicht gelistet) Ausschlussgrund: E4

Anhand der in Tabelle 4-45 dargestellten Prüfkriterien wurde überprüft, ob sich aus den Studien mit patientenrelevanten Endpunkten für die (Zusatz-)Nutzenbewertung von Vemurafenib im Anwendungsgebiet „nicht resezierbares oder metastasiertes Melanom“ Aussagen für den (Zusatz-)Nutzen ableiten lassen.

Tabelle 4-45: Prüfung der Studien mit patientenrelevanten Endpunkten auf Vergleichbarkeit und Relevanz für die Nutzenbewertung

Prüfkriterien	Phase I				Phase II	Phase III
	NP25158	NP25163	NP22676	PLX06-02	NP22657 (BRIM2)	NO25026 (BRIM3)
Patienteneinschluss						
Randomisiert	nein	ja (in Kohorten mit verschiedenen Dosierungen, nur Periode A: Tag 1-15)	nein	nein	nein	ja
Verblindet	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Konsekutiv	nicht nachweisbar	nicht nachweisbar	nicht nachweisbar	nicht nachweisbar	ja	ja
Festlegung des Schemas für die Dosismodifikation	ja	ja	ja	willkürlich	ja	ja
Formulierung der Medikation^a	finale MBP Formulierung (mit 14C-Markierung)	finale MBP Formulierung	finale MBP Formulierung	vier verschiedene MBP Formulierungen	finale MBP Formulierung	finale MBP Formulierung
Anzahl Patienten	n=7	n=52	n=25 ^b	n=32 (für Erweiterung Melanom)	n=132	n=675
Adäquat gewertete Analysen für patientenrelevante Endpunkte	nein	nein	nein	nein	ja, für BORR	ja, für OS

Patientenkollektiv	Erst- und Zweitlinientherapie (AJCC Stadium IIIIC und IV)	Zweitlinientherapie (AJCC Stadium IIIIC und IV)	Erst- und Zweitlinientherapie (AJCC Stadium IV)	Gemischte Therapielinien: Erst- und Zweitlinientherapie Gemischte Indikation: metastasiertes Kolorektalkarzinom oder metastasiertes Melanom	Zweitlinientherapie (AJCC Stadium IV)	Erstlinientherapie (AJCC Stadium IIIIC und IV)
Version des BRAF-Mutationstests	endgültig	endgültig	endgültig	vorläufig	endgültig	endgültig
Screening failures						
Häufigster Grund	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt	BRAF negativ	BRAF negativ
Untersuchungsgegenstand	Untersuchung der Verstoffwechslung von Vemurafenib mittels einer radioaktiven Markierung (14C-Markierung) Sekundär: Wirksamkeit, Sicherheit	Zusammenhang zwischen Pharmakokinetik und Exposition von Vemurafenib in verschiedenen Dosen Sekundär: Wirksamkeit, Sicherheit	Interaktion von Vemurafenib im Rahmen der CYP450 Verstoffwechslung Sekundär: Wirksamkeit, Sicherheit	Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Sicherheit, Wirksamkeit	Wirksamkeit, Sicherheit	Wirksamkeit, Sicherheit
Bewertung der Studie	Studie nicht verwendbar, auch nicht für nicht verzerrungsanfällige Endpunkte	Studie nicht verwendbar, auch nicht für nicht verzerrungsanfällige Endpunkte	Studie nicht verwendbar, auch nicht für nicht verzerrungsanfällige Endpunkte	Studie nicht verwendbar, auch nicht für nicht verzerrungsanfällige Endpunkte	Studie eingeschränkt verwendbar, trotz Verzerrungspotenzial und fehlendem Komparatorarm, für nicht verzerrungsanfällige Endpunkte	Studie verwendbar trotz Verzerrungspotenzial für nicht verzerrungsanfällige Endpunkte
a: MBP: Micro-precipitated bulk powder b: 5 Zentren (USA): 1 Zentrum n=13, andere Zentren n=5 und weniger						

NP25158

Die Studie untersucht Fragen zur Metabolisierung von Vemurafenib. Patientenrelevante Endpunkte (beste Gesamtansprechrate, Gesamtüberleben, unerwünschte Ereignisse) waren sekundäre Endpunkte (44). Ein Nachweis für einen konsekutiven Patienteneinschluss, der als Voraussetzung für die Interpretierbarkeit des nicht verzerrungsanfälligen Endpunktes „Gesamtüberleben“ in einem Studiendesign mit hohem Verzerrungspotenzial erfüllt sein muss (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2), ist nicht zu führen. Für die patientenrelevanten Endpunkte wurden keine adäquat gewerteten statistischen Analysen durchgeführt. Die Größe der Studienpopulation (n=7) lässt keine Aussagen zu klinischen Endpunkten zu. Dies gilt insbesondere, sofern diese eine lange Beobachtungszeit benötigen (z.B. Gesamtüberleben). Die Studie wird daher bei der Nutzenbewertung in diesem Dossier nicht berücksichtigt. (gemäß Ausschlussgrund: A2)

NP25163

Die Studie untersucht Fragen zum Zusammenhang von Pharmakokinetik und Vemurafenibexposition. Patientenrelevante Endpunkte (beste Gesamtansprechrate, Gesamtüberleben, unerwünschte Ereignisse) waren sekundäre Endpunkte (45). Ein Nachweis für einen konsekutiven Patienteneinschluss, der als Voraussetzung für die Interpretierbarkeit des nicht verzerrungsanfälligen Endpunktes „Gesamtüberleben“ in einem Studiendesign mit hohem Verzerrungspotenzial erfüllt sein muss (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2), ist nicht zu führen. Für die patientenrelevanten Endpunkte wurden keine adäquat gewerten statistischen Analysen durchgeführt. Die Studie wird daher bei der Nutzenbewertung in diesem Dossier nicht berücksichtigt. (gemäß Ausschlussgrund: A2)

NP22676

Die Studie untersucht Fragen zur Interaktion von Vemurafenib im Rahmen der CYP450 Metabolisierung. Patientenrelevante Endpunkte (beste Gesamtansprechrate, Ansprechdauer, Zeit bis zum Ansprechen, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben, unerwünschte Ereignisse) waren sekundäre Endpunkte (46). Ein Nachweis für einen konsekutiven Patienteneinschluss, der als Voraussetzung für die Interpretierbarkeit des nicht verzerrungsanfälligen Endpunktes „Gesamtüberleben“ in einem Studiendesign mit hohem Verzerrungspotenzial erfüllt sein muss (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2), ist nicht zu führen. Für die patientenrelevanten Endpunkte wurden keine adäquat gewerten statistischen Analysen durchgeführt. Die Größe der Studienpopulation (n=25) lässt keine Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zu. Die Studie wird daher bei der Nutzenbewertung in diesem Dossier nicht berücksichtigt. (gemäß Ausschlussgrund: A2)

PLX06-02

Die Studie untersucht Fragen zur Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Sicherheit und Wirksamkeit von Vemurafenib. Patientenrelevante Endpunkte (beste Gesamtansprechrate, Ansprechdauer, Zeit bis zum Ansprechen, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben, unerwünschte Ereignisse) waren primäre Endpunkte (47). Ein Nachweis für einen konsekutiven Patienteneinschluss, der als Voraussetzung für die Interpretierbarkeit des nicht verzerrungsanfälligen Endpunktes „Gesamtüberleben“ in einem Studiendesign mit hohem Verzerrungspotenzial erfüllt sein muss, ist nicht zu führen. Die Studienpopulation ist sowohl hinsichtlich der Indikation (metastasiertes Kolorektalkarzinom oder metastasiertes Melanom) als auch hinsichtlich der Therapielinien gemischt. Es wurden verschiedene Formulierungen der Tablette getestet, und die Feststellung des BRAF-V600 Mutationsstatus erfolgte über eine vorläufige Version des Tests. Für die patientenrelevanten Endpunkte wurden keine adäquat gewerten statistischen Analysen durchgeführt. Die Studie wird daher bei der Nutzenbewertung in diesem Dossier nicht berücksichtigt. (gemäß Ausschlussgrund: A2)

NP22657 (BRIM2)

Die Studie untersucht Fragen zur Sicherheit und Wirksamkeit von Vemurafenib. Patientenrelevante Endpunkte (beste Gesamtansprechrate, Ansprechdauer, Zeit bis zum Ansprechen, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben, unerwünschte Ereignisse) waren primäre und sekundäre Endpunkte (48). Der konsekutive Patienteneinschluss, der als Voraussetzung für die Interpretierbarkeit des nicht verzerrungsanfälligen Endpunktes „Gesamtüberleben“ in einem Studiendesign mit hohem Verzerrungspotenzial erfüllt sein muss, ist nachweisbar (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2). Die Studienpopulation deckt die Zweitlinientherapie beim metastasierten Melanom (AJCC Stadium IV) ab. Für einige patientenrelevante Endpunkte wurden adäquat gepowerte statistische Analysen durchgeführt. Die Studie wird daher für eine untergeordnete Fragestellung bei der Nutzenbewertung in diesem Dossier berücksichtigt, um weitere Aussagen zum medianen Überleben treffen zu können. Endpunkte zur Sicherheit sind ebenfalls interpretierbar und werden dargestellt. Der Vergleich mit Dacarbazin wird über historische Daten zu Dacarbazin sichergestellt (gemäß Einschlusskriterien).

Zusammenfassung

Gemäß dieser Bewertung der weiteren Untersuchungen werden die Phase I-Studien von der Nutzenbewertung in diesem Dossier ausgeschlossen. Die Ergebnisse der nicht randomisierten, nicht vergleichenden Interventionsstudie NP22657 (BRIM2) werden zur Stützung der Argumentation bezüglich des Endpunktes „Gesamtüberleben“, analysiert als medianes Überleben, herangezogen, der nicht anfällig gegenüber einem Studiendesign mit hohem Verzerrungspotenzial ist.

Die Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie NO25026 (BRIM3) wurden im Abschnitt 4.3.1 dargestellt.

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

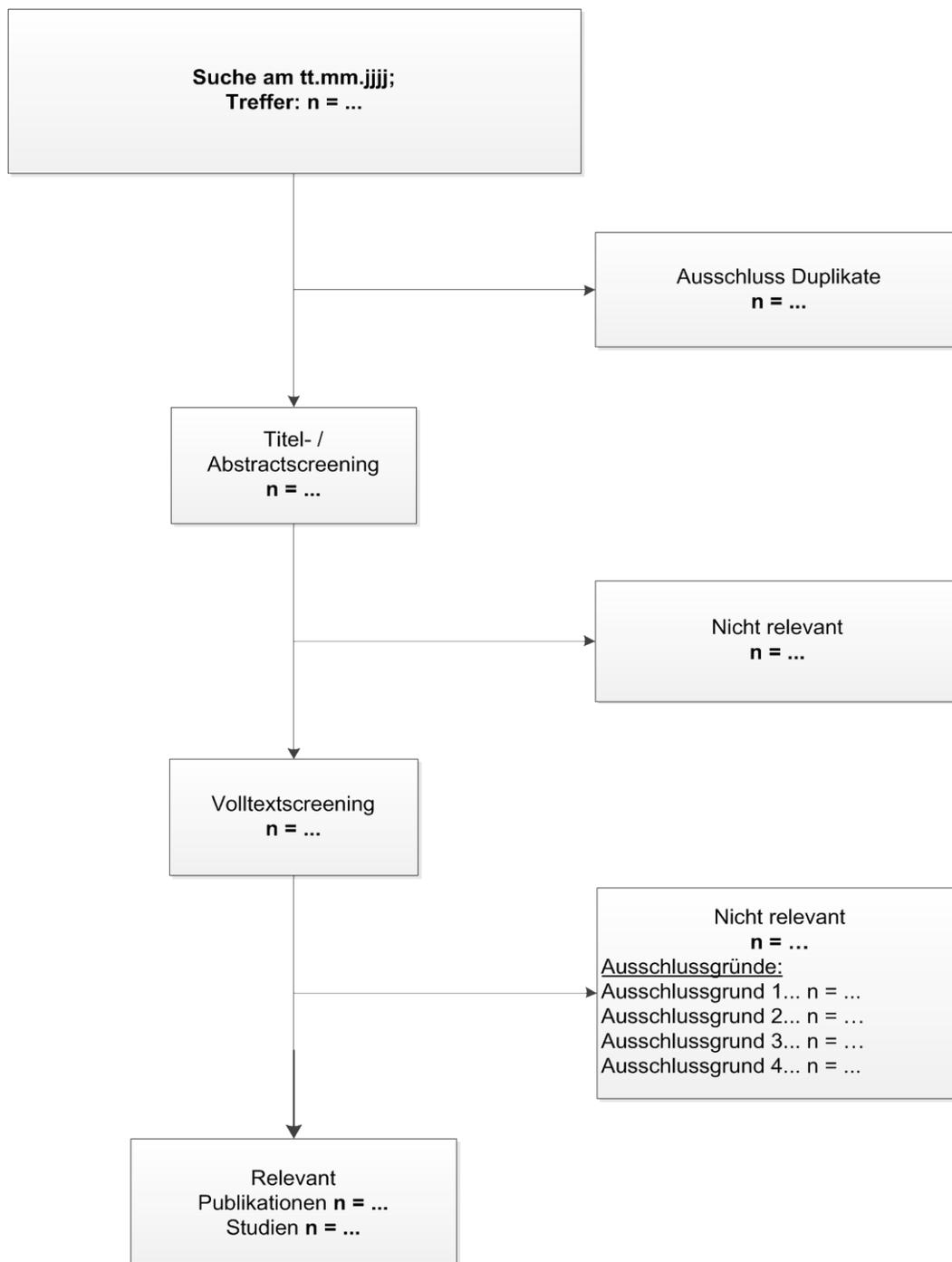
Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Abbildung 12: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Das zu bewertende Arzneimittel ist ein neuer Wirkstoff. Die weltweit erste Zulassung wurde am 17. August 2011 von der FDA erteilt. Gemäß den Vorgaben zur Erstellung des Dossiers zum Punkt 4.2.3.2 entfällt die bibliografische Literaturrecherche.

Studien aus der Suche in Studienregistern

Tabelle 4-46: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern

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)
11-091 ^c	clinicaltrials.gov [NCT01474551]	nein	n. d.
CA184-161 ^d	clinicaltrials.gov [NCT01400451]	nein (Studie wird von Dritten durchgeführt)	n. d.
EudraCT Nummer: 2010-021946-22 ^e	EU Clinical trials [2010- 021946-22]	nein (Studie wird von Dritten durchgeführt)	n. d.
ML25597 ^f	clinicaltrials.gov [NCT01248936]	ja	n. d.
MO25515 ^f	clinicaltrials.gov [NCT01307397]	ja	n. d.
MO25653 ^f	clinicaltrials.gov [NCT01253564]	ja	n. d.
MO25743 ^f	clinicaltrials.gov [NCT01378975]	ja	n. d.
NO25026 (BRIM3) ^f	clinicaltrials.gov [NCT01006980]	ja	n.d.
NO25390 ^c	EU Clinical trials [2011- 000874-67]	ja	n.d.
NO25395 ^f	clinicaltrials.gov [NCT01271803]	ja	n. d.
NP22657 (BRIM2) ^f	clinicaltrials.gov [NCT00949702]	ja	n. d.
NP22676 ^f	clinicaltrials.gov [NCT01001299]	ja	n. d.
NP25158 ^f	clinicaltrials.gov [NCT01164891]	ja	n. d.
NP25163 ^f	clinicaltrials.gov [NCT01107418]	ja	n. d.
NP25247 ^g	clinicaltrials.gov [NCT01143753]	ja	n. d.
NP25396 ^f	clinicaltrials.gov [NCT01264380]	ja	n. d.
PLX06-02 ^f	clinicaltrials.gov [NCT00405587]	ja	n. d.
PLX108-01 ^g	clinicaltrials.gov [NCT01004861]	nein	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.			

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)
c: laufende Studie für welche noch keine Ergebnisse verfügbar sind (Studienstart November 2011) (Ausschlussgrund: A3)			
d: Kombinationstherapie Vemurafenib/Ipilimumab, daher auszuschließen (Ausschlussgrund: E2/A3)			
e: nur Therapie mit Ipilimumab, daher auszuschließen (Ausschlussgrund: E2/A3)			
f: Diese Studien sind in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten. Zur Berücksichtigung dieser Studien siehe Tabelle 4-44.			
g: nur Therapie mit einem anderen Wirkstoff, daher auszuschließen (Ausschlussgrund: E2/A3)			

Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Tabelle 4-47: Studienpool

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						
Ohne Kontrolle						
NP22657 (BRIM2)	ja	ja	nein	ja	ja [NCT00949702]	ja (25) ^d
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.						
d: Eine weitere Vollpublikation zur Studie NP22657 (BRIM2) erscheint voraussichtlich im Februar 2012 im New England Journal of Medicine.						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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.

4.3.2.3.2.1 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 4-48: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen 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
NP22657 (BRIM2)	Einarmig, offen, unkontrolliert	Erwachsene (≥18 Jahre), vorbehandelte Patienten mit histologisch gesichertem BRAF- V600 Mutation positivem metastasiertem Melanom (Stadium IV)	Vemurafenib (n= 132)	Aktiv, keine Patientenrekrutierung Periode 1: Ende klinischer Cut-off Periode 2: Ende Nachbeobachtung Periode 1: First patient in: September 2009 – klinischer Cut-off: September 2010 – Dauer: 12 Monate Periode 2: First patient in: September 2009 – klinischer Cut-off: Juli 2012 – Dauer: 34 Monate	Multizentrisch: USA, Australien, 9/2009 – 9/2010	<u>Primärer Endpunkt:</u> Beste Gesamtansprechrate (bewertet von einem unabhängigen Prüfkommittee) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Beste Gesamtansprechrate (bewertet vom Prüfarzt) Ansprechdauer (bewertet von einem unabhängigen Prüfkommittee) progressionsfreies Überleben (bewertet von einem unabhängigen Prüfkommittee) Zeit bis zum Ansprechen (bewertet von einem unabhängigen Prüfkommittee) Verbesserung physischer

	Symptome
	Gesamtüberleben
	Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil gemäß National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE Version 4.0)
	<u>Explorative Endpunkte:</u>
	Ansprechdauer (bewertet vom Prüfarzt)
	Rate der progressionsfrei Überlebenden nach 6 Monaten (bewertet von einem unabhängigen Prüfkomitee)
	Lebensqualität (gemessen mit FACT-M)

Tabelle 4-49: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Vemurafenib	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
NP22657 (BRIM2)	4 x 240 mg Filmtabletten je morgens und abends (tägliche Gesamtdosis 1920 mg)	Beendigung und Versagen mindestens einer vorherigen Standardtherapie (z.B. Dacarbazin, Temozolomid etc.).

Tabelle 4-50: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w /m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
NP22657 (BRIM2) Vemurafenib	132	50,3	w: 38,6%/ m: 61,4%	Weitere Baseline-Charakteristika finden sich in Tabelle 4-51: Baseline Charakteristika der Patienten in der Studie NP22657 (BRIM2)

Tabelle 4-51: Baseline Charakteristika der Patienten in der Studie NP22657 (BRIM2)

	Vemurafenib N = 132
Geschlecht (Anzahl, %)	
Weiblich	51 (38,6%)
Männlich	81 (61,4%)
n	132
Rasse (Anzahl, %)	
Weiss	130 (98,5%)
Hispanisch	2 (1,5%)
n	132
Alter in Jahren	
Mittelwert	50,3
Standardabweichung	14,70
Standardfehler des Mittelwertes	1,28
Median	51,5
Minimum-Maximum	17-82
n	132
Alter in Jahren	
<65 Jahre	107 (81,1%)
≥65 Jahre	25 (18,9%)
n	132
Gewicht in kg	
Mittelwert	78,68
Standardabweichung	18,838
Standardfehler des Mittelwertes	1,640
Median	75,75
Minimum-Maximum	45,4-140,6
n	132
Größe in cm	
Mittelwert	172,19
Standardabweichung	9,590
Standardfehler des Mittelwertes	0,841
Median	172,5
Minimum-Maximum	137,2-195,6
n	130

Fortsetzung	Vemurafenib N = 132
ECOG Performance Status	
0	61 (46,2%)
1	71 (53,8%)
n	132
Klassifikation von Lymphknotenbefall und Metastasierung bei Randomisierung	
M1a	33 (25,2%)
M1b	18 (13,7%)
M1c	80 (61,1%)
n	131
Lactatdehydrogenase (LDH)	
1,0-1,5x ULN	19 (14,4%)
>1,5x ULN	46 (34,8%)
Normal	67 (50,8%)
n	132
Anzahl der Metastasen vor Behandlungsbeginn	
Mittelwert	3,1
Standardabweichung	1,57
Standardfehler des Mittelwertes	0,14
Median	3,0
Minimum-Maximum	1-8
n	132
Anzahl der Metastasen vor Behandlungsbeginn	
<3	52 (39,4%)
≥3	80 (60,6%)
n	132
Summe der Durchmesser der Zielläsionen vor Behandlungsbeginn (in mm)	
Mittelwert	113,1
Standardabweichung	85,19
Standardfehler des Mittelwertes	7,42
Median	93,0
Minimum-Maximum	10-554
n	132

Fortsetzung	Vemurafenib N = 132
Zeit seit der Diagnose (metastasiertes Stadium, Monate)	
Mittelwert	21,753
Standardabweichung	28,3953
Standardfehler des Mittelwertes	2,6364
Median	13,615
Minimum-Maximum	1,48-194,83
n	116
Zeit seit der Diagnose (metastasiertes Stadium, Monate)	
<6	30 (25,9%)
≥6	86 (74,1%)
n	116
Hirnmetastasen	
Nein	131 (99,2%)
Ja	1 (0,8%)
n	132
Anzahl der Vorbehandlungen	
1	67 (50,8%)
2	36 (27,3%)
3	14 (10,6%)
>3	15 (11,4%)
n	132
Vorbehandlung mit Interleukin-2	
Nein	80 (60,6%)
Ja	52 (39,4%)
n	132

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

Patientencharakteristika bei Studienbeginn

In der einarmigen, offenen Studie NP22657 (BRIM2) wurde Vemurafenib zur Behandlung von vorbehandelten Patienten mit histologisch gesichertem BRAF-V600 Mutation positivem metastasiertem Melanom (Stadium IV) untersucht. In die Studie sollten ursprünglich 90 Patienten eingeschlossen werden. Da sich beim Erreichen dieser Patientenzahl bereits weitere Patienten im Screeningprozess befanden, wurden letztendlich 132 Patienten in die Studie eingeschlossen.

Patientencharakteristika

Die Mehrheit der eingeschlossenen Patienten hatte eine weiße Hautfarbe (99%) und war männlich (61%). Das mediane Alter der Patienten in der Studie war 51,5 Jahre (Spanne von 17 bis 82 Jahre; 81% waren <65 Jahre). Gemäß der Einschlusskriterien der Studie sollten nur Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren in die Studie aufgenommen werden. Für den eingeschlossenen 17-jährigen Patienten wurde eine Ausnahme vom Protokoll gemacht (mit Zustimmung der FDA) und dieser Patient wurde in die Studie eingeschlossen.

Krankheitscharakteristika

Alle Patienten hatten ein histologisch bestätigtes Melanom des Stadiums IV und einen ECOG Performance Status von 0 (46%) oder 1 (54%). Die Mehrheit der Patienten (61%) war beim Studieneintritt im Krankheitsstadium M1C und 49% hatten beim Studieneintritt einen erhöhten LDH Wert. Der mediane Zeitraum zwischen der Diagnose der metastasierten Erkrankung und Studienbeginn war 13,6 Monate (Spanne von 1,4 bis 194,8 Monate). Die Mehrheit der Patienten erhielt eine Vorbehandlung (51%), die verbleibenden Patienten erhielten 2 oder mehr Vorbehandlungen. 39% der Patienten erhielten zuvor Interleukin-2 und wenige Patienten (5%) erhielten zuvor eine Ipilimumab- oder Tremelimumabbehandlung.

Studienablauf

Bis zum Datenschnitt vom 27. September 2010 wurden 344 Patienten für eine Teilnahme in der Studie gescreent (299 in den United States und 45 in Australien). 132 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen (15 Zentren: 12 in den United States und 3 in Australien). Der häufigste Grund für einen Nichteinschluss der gescreenten Patienten war das Nichterfüllen des BRAF-V600 positiven Mutationsstatus. Die Patienten wurden nach dem klinischen Cut-off am 27. September 2010 weiter beobachtet. Ein weiterer Datenschnitt wurde am 1. Juli 2011 durchgeführt. Eine Fortführung der Nachbeobachtung bis Dezember 2012 ist geplant.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der weiteren Untersuchungen 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 4-52: 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		
NP22657 (BRIM2)	nicht zutreffend ^a	nicht zutreffend ^a	nein	nein	nein	nein
a: Nicht zutreffend, da die Studie NP22657 (BRIM2) eine einarmige, offene Studie ist.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

NP22657 (BRIM2)

Die Studie NP22657 (BRIM2) ist eine einarmige, offene, multizentrische Phase II-Studie. Aufgrund mehrerer Aspekte des Studiendesigns (keine Verblindung, kein Kontrollarm) kann eine potenziell hohe Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

Die Endpunkte „Gesamtüberleben“ und „unerwünschte Ereignisse“ sind sehr robust gegenüber verzerrungsanfälligen Studiendesigns (32). Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ bleibt eine wichtige Randbedingung zu erfüllen, der konsekutive Patienteneinschluss (49).

Ein konsekutiver Patienteneinschluss ist grundsätzlich schwer nachweisbar. Wichtige Indizien für den konsekutiven Patienteneinschluss sind die Multizentrität einer Studie, der zeitgleiche Patienteneinschluss durch die Studienzentren, ein vergleichbarer und nicht zu hoher Anteil an nicht eingeschlossenen Patienten nach dem Screening über die Studienzentren hinweg und nur wenige „Screening failures“ durch nicht eindeutig nachvollziehbare Gründe.

Abbildung 13 zeigt den Zeitraum der Patienteneinschlüsse in die 15 Studienzentren der nicht randomisierten, nicht vergleichenden Interventionsstudie NP22657 (BRIM2). Die internationale Multizentrität sowie die überlappenden Patienteneinschlüsse deuten auf einen konsekutiven Patienteneinschluss hin. Eine Selektion ist unter diesen Rahmenbedingungen fast unmöglich.

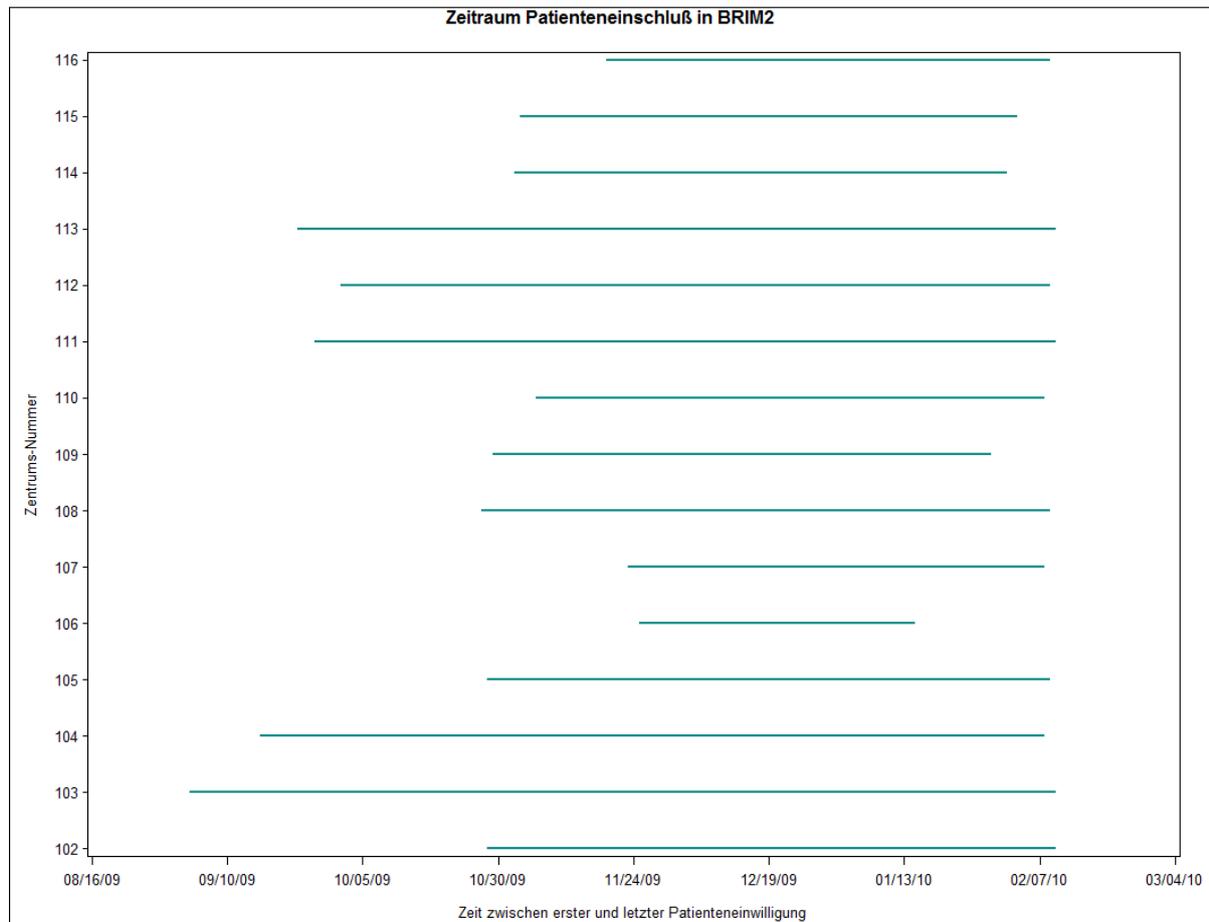


Abbildung 13: Zentren und Patienteneinschluss in der Studie NP22657 (BRIM2)

Der Anteil der Patienten (über alle Studienzentren hinweg), die nach dem Screening in die Studie NP22657 (BRIM2) eingeschlossen wurden, lag im Median bei 36,11% (Min: 18,75%, Max: 64,29%) (siehe Tabelle 4-53).

Der Anteil der Patienten (über alle Studienzentren hinweg), die nach dem Screening aufgrund eines negativen BRAF-V600 Mutationsstatus nicht in die Studie eingeschlossen wurden (Screening failure BRAF-V600 Mutation negativ), an allen Patienten, die nach dem Screening nicht aufgenommen wurden (Screening failures), lag im Median bei 72,22% (Min: 33,33%, Max: 92,31%) (siehe Tabelle 4-53).

Der vergleichbare Anteil von eingeschlossenen zu gescreenten Patienten, der zeitgleiche, multizentrische Patienteneinschluss sowie der hohe Anteil an eindeutig nachvollziehbaren Screening failures (aufgrund eines negativen BRAF-V600 Mutationsstatus) sind ausreichende Hinweise für einen konsekutiven Patienteneinschluss in der Studie NP22657 (BRIM2).

Tabelle 4-53: Anteil der eingeschlossenen Patienten an den gescreenten Patienten und Anteil der Patienten mit negativem BRAF-V600 Mutationstatus an den Screening failures insgesamt pro Studienzentrum

Zentrum	Land	Screened ^a	Eingeschlossene Patienten	Eingeschlossene Patienten/Screened	Screening failure BRAF-V600 Mutation negativ /Screening failure gesamt ^b
103	Australien	22	5	22,73%	64,71%
105	Australien	9	3	33,33%	83,33%
109	Australien	14	9	64,29%	60,00%
102	USA	36	13	36,11%	78,26%
104	USA	24	7	29,17%	76,47%
106	USA	15	9	60,00%	33,33%
107	USA	25	7	28,00%	72,22%
108	USA	19	7	36,84%	50,00%
110	USA	21	10	47,62%	72,73%
111	USA	46	17	36,96%	51,72%
112	USA	29	17	58,62%	58,33%
113	USA	30	10	33,33%	75,00%
114	USA	26	11	42,31%	66,67%
115	USA	12	4	33,33%	87,50%
116	USA	16	3	18,75%	92,31%
			132	36,11%	72,22%
a: hinsichtlich Einschlusskriterien und Ergebnis des BRAF-V600 Tests					
b: Anteil der Screening failures wegen negativem BRAF-V600 Mutationsstatus an der Zahl der Screening failures pro Zentrum					

Der konsekutive Patienteneinschluss für die nicht randomisierte, nicht vergleichende Interventionsstudie NP22657 (BRIM2) wird daher als gegeben angesehen.

Da die Randbedingung des konsekutiven Patienteneinschlusses erfüllt ist, kann die Analyse des medianen Überlebens der Studie NP22657 (BRIM2) zur Beantwortung der untergeordneten Fragestellung - Stützung der Argumentation bezüglich des medianen Überlebens der Studie NO25026 (BRIM3) - herangezogen werden.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 Gesamtüberleben: mediane Überlebenszeit – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-54: Operationalisierung von Gesamtüberleben: mediane Überlebenszeit

Studie	Operationalisierung
NP 22657 (BRIM2)	Sekundärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie war das Gesamtüberleben, definiert als Zeit zwischen der ersten Einnahme von Vemurafenib und Tod durch jegliche Ursache.

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.

Der Zusammenhang zwischen Studiendesigns mit hohem Verzerrungspotenzial und der Bedeutung für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurde bereits in 4.3.2.3.2 dargestellt. Bedingt durch das Design können die Ergebnisse nur als zusätzliches Indiz verwendet werden.

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.

Das TREND Statement wird als Berichtsstandard für nicht randomisierte vergleichende Studien in Abschnitt 4.2.5.1 vorgeschlagen. Dieser Standard wird soweit wie möglich in diesem Kontext auch auf nicht randomisierte, nicht vergleichende Studien angewandt, um die Vollständigkeit der Angaben zu gewährleisten.

Gemäß dem TREND Statement sind die Ergebnisse zu allen primären und sekundären Endpunkten zu berichten. Dabei sind die geschätzte Effektgröße und das Konfidenzintervall anzugeben. Resultate mit keinem oder negativem Effekt sind ebenfalls zu berichten (50).

Die Darstellung fokussiert auf Endpunkte, die robust sind (Gesamtüberleben analysiert als medianes Überleben und unerwünschte Ereignisse).

NP 22657 (BRIM2)

Der Punktschätzer für die mediane Überlebenszeit war zum klinischen Cut-off der Studie (27. September 2010) noch nicht bestimmbar. Zum Datenschnitt am 1. Juli 2011 betrug das mediane Überleben 15,9 Monate (95% Konfidenzintervall: 11,6; 18,3).

Der Anteil der Patienten, welche nach 6 Monaten noch am Leben waren, betrug 77% (Kaplan-Meier Schätzer: 0,77; 95% Konfidenzintervall: 0,70; 0,85). Der Anteil der Patienten, welche nach 12 Monaten noch am Leben waren, betrug 58% (Kaplan-Meier Schätzer: 0,58; 95% Konfidenzintervall: 0,49; 0,67).

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Gesamtüberleben: mediane Überlebenszeit aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form	
NP22657 (BRIM2)	Datenschnitt 27. September 2010 (klinischer Cut-off)	Vemurafenib (n=132)
	Anzahl der Ereignisse	41
	Mediane Überlebenszeit	nicht erreicht
	95% Konfidenzintervall	(9,5; nicht erreicht)
	Rate der Patienten ohne Ereignis (Monat 6)	77%
	95% Konfidenzintervall	(70%;85%)
	Medianes Follow-up	6,9
	Minimum-Maximum	0,6;11,3
	Datenschnitt 1. Juli 2011	Vemurafenib (n=132)
	Anzahl der Ereignisse	70
	Medianes Gesamtüberleben	15,9
	95% Konfidenzintervall	(11,6, 18,3)
	Rate der Patienten ohne Ereignis (Monat 6)	77%
	95% Konfidenzintervall	(70%;85%)
Rate der Patienten ohne Ereignis (Monat 12)	58%	
95% Konfidenzintervall	(49%;67%)	
Medianes Follow-up	12,9	
Minimum-Maximum	0,6;20,1	

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

4.3.2.3.3.2 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-56: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
NP 22657 (BRIM2)	<p>Sekundärer Endpunkt der Studie waren unerwünschte Ereignisse.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA (41)) kodiert. Die Daten zu den unerwünschten Ereignissen wurden nach Häufigkeit und nach NCI-CTCAE Grad, Version 4.0 (42) dargestellt. Patienten, bei denen dasselbe Ereignis mehr als einmal auftrat, wurden bei der Berechnung der Häufigkeiten nur einmal mit dem höchsten NCI-CTCAE Grad gezählt.</p> <p>Die folgenden Informationen zu Sicherheit wurden zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschte Ereignisse - Unerwünschte Ereignisse nach NCI-CTCAE Grad 3 oder höher - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - Arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse (nach Einschätzung des Prüfarztes) - Schwerwiegende arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse (nach Einschätzung des Prüfarztes) - Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führten - Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Behandlungsunterbrechung oder Dosisveränderung führten - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (vordefiniert als kutanes Plattenepithelkarzinom [cuSCC]; Ausschlag oder Lichtempfindlichkeitsreaktionen, Abweichungen der Laborwerte der Leber (LFT), Arthralgien, Abgeschlagenheit und Verlängerung der kardialen Repolarisation und Arrhythmien) - Unerwünschte Ereignisse getrennt nach Alter, Geschlecht, Rasse und V-600 Mutationsstatus (siehe Subgruppenanalysen)

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.

Der Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ ist sehr robust gegenüber verzerrungsanfälligen Studiendesigns. Daher wird dieser Endpunkt der Studie NP22657 (BRIM2) als aussagekräftig angesehen und die Ergebnisse im Folgenden dargestellt. Bedingt durch das Design können die Ergebnisse nur als zusätzliches Indiz verwendet werden.

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.

Angaben zur Wahl des Berichtsstandards wurden in Abschnitt 4.3.2.3.3.1 gemacht.

Alle Patienten in der Studie NP22657 (BRIM2) hatten mindestens ein unerwünschtes Ereignis unabhängig vom Schweregrad. Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse ($\geq 30\%$) waren Arthralgie (67%), Abgeschlagenheit (54%), Ausschlag (52%), Lichtempfindlichkeitsreaktionen (49%), Übelkeit (37%), Alopezie (36%), Pruritus (30%) und

Hautpapillome (30%). Die meisten Patienten (130 von 132; 99%) hatten mindestens ein unerwünschtes Ereignis, bei welchem der Prüfarzt einen Zusammenhang mit der Vemurafenibbehandlung gesehen hat. Die Mehrheit der Patienten (73%) hatte mindestens ein unerwünschtes Ereignis vom Schweregrad ≥ 3 , wobei bei 60% der Patienten ein Zusammenhang mit der Vemurafenibbehandlung gesehen wurde.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form																																				
NP226576 (BRIM2)	<p>Überblick über die unerwünschten Ereignisse und Todesfälle</p> <p>Überblick über die unerwünschten Ereignisse und Todesfälle (Safety Population, Datenschnitt: 27. September 2010)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">Vemurafenib (N = 132)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Unerwünschtes Ereignis</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Beliebiges UE</td> <td>132</td> <td>(100)</td> </tr> <tr> <td> Arzneimittelbedingte UEs</td> <td>130</td> <td>(99)</td> </tr> <tr> <td> UEs Grad 3</td> <td>95</td> <td>(72)</td> </tr> <tr> <td> Arzneimittelbedingte UEs Grad 3</td> <td>78</td> <td>(59)</td> </tr> <tr> <td> UEs Grad 4</td> <td>12</td> <td>(9)</td> </tr> <tr> <td> Arzneimittelbedingte UEs Grad 4</td> <td>6</td> <td>(5)</td> </tr> <tr> <td>Schwerwiegende UEs (SUEs)</td> <td>67</td> <td>(51)</td> </tr> <tr> <td> Arzneimittelbedingte SUEs</td> <td>48</td> <td>(36)</td> </tr> <tr> <td> UEs, die zur Behandlungsunterbrechung/Dosismodifikation führten</td> <td>74</td> <td>(56)</td> </tr> <tr> <td> UEs, die zum Absetzen von Vemurafenib führten</td> <td>4</td> <td>(3)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Todesfälle: N = 41 (31%); 39 von 41 Todesfällen durch Krankheitsprogression Todesfälle innerhalb von 28 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation: N = 16 (12%) UE: Unerwünschtes Ereignis SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		Vemurafenib (N = 132)		Unerwünschtes Ereignis			Beliebiges UE	132	(100)	Arzneimittelbedingte UEs	130	(99)	UEs Grad 3	95	(72)	Arzneimittelbedingte UEs Grad 3	78	(59)	UEs Grad 4	12	(9)	Arzneimittelbedingte UEs Grad 4	6	(5)	Schwerwiegende UEs (SUEs)	67	(51)	Arzneimittelbedingte SUEs	48	(36)	UEs, die zur Behandlungsunterbrechung/Dosismodifikation führten	74	(56)	UEs, die zum Absetzen von Vemurafenib führten	4	(3)
	Vemurafenib (N = 132)																																				
Unerwünschtes Ereignis																																					
Beliebiges UE	132	(100)																																			
Arzneimittelbedingte UEs	130	(99)																																			
UEs Grad 3	95	(72)																																			
Arzneimittelbedingte UEs Grad 3	78	(59)																																			
UEs Grad 4	12	(9)																																			
Arzneimittelbedingte UEs Grad 4	6	(5)																																			
Schwerwiegende UEs (SUEs)	67	(51)																																			
Arzneimittelbedingte SUEs	48	(36)																																			
UEs, die zur Behandlungsunterbrechung/Dosismodifikation führten	74	(56)																																			
UEs, die zum Absetzen von Vemurafenib führten	4	(3)																																			

Zusammenfassung der arzneimittelbedingten unerwünschten Ereignisse des Schweregrads 3

Systemorganklasse / unerwünschtes Ereignis	Vemurafenib N = 132 Anzahl (%)
Safety Population	
Gesamter Körper	
Anzahl der Patienten mit mind. 1 UE	78 (59,1)
Gesamtanzahl der UEs	139
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	
Anzahl der Patienten mit mind. 1 UE	34 (25,8)
Kutanes Plattenepithelkarzinom	28 (21,2)
Basalzellkarzinom	8 (6,1)
Keratoakanthom	6 (4,5)
Gesamtanzahl der UEs	42
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Anzahl der Patienten mit mind. 1 UE	27 (20,5)
Ausschlag	9 (6,8)
Makulopapulöses Exanthem	8 (6,1)
Lichtempfindlichkeitsreaktionen	4 (3,0)
Juckreiz	3 (2,3)
Palmar-plantare Erythrodyssäthese	2 (1,5)
Exfoliative Dermatitis	1 (0,8)
Erythematöser Ausschlag	1 (0,8)
Ausschlag (allgemein)	1 (0,8)
Vesikulärer Ausschlag	1 (0,8)
Gesamtanzahl der UEs	30
Untersuchungen	
Anzahl der Patienten mit mind. 1 UE	15 (11,5)
Gamma-Glutamyltransferase Anstieg	8 (6,1)
Alanine-Aminotransferase Anstieg	5 (3,8)
Anstieg alkalische Phosphatase im Blut	3 (2,3)
Anstieg Bilirubin im Blut	2 (1,5)
Aspartat Aminotransferase Anstieg	1 (0,8)
Anzahl Neutrophiler Granulozyten erhöht	1 (0,8)
Weißer Blutkörperchen verringert	1 (0,8)
Gesamtanzahl der UEs	21

Systemorganklasse / unerwünschtes Ereignis	Vemurafenib N = 132 Anzahl (%)
<i>Fortsetzung</i>	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Anzahl der Patienten mit mind. 1 UE	12 (9,1)
Arthralgie	8 (6,1)
Arthritis	3 (2,3)
Muskelschwäche	1 (0,8)
Myalgie	1 (0,8)
Gesamtanzahl der UEs	13
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Anzahl der Patienten mit mind. 1 UE	4 (3,0)
Abgeschlagenheit	2 (1,5)
Beschwerden im Brustbereich	1 (0,8)
Ödeme (allgemein)	1 (0,8)
Pyrexie	1 (0,8)
Gesamtanzahl der UEs	5
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Anzahl der Patienten mit mind. 1 UE	4 (3,0)
Neutropenie	2 (1,5)
Anämie	1 (0,8)
Leukopenie	1 (0,8)
Lymphopenie	1 (0,8)
Gesamtanzahl der UEs	5
Herzerkrankungen	
Anzahl der Patienten mit mind. 1 UE	2 (1,5)
Perikardergusses	2 (1,5)
Perikarditis	1 (0,8)
Gesamtanzahl der UEs	3
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Anzahl der Patienten mit mind. 1 UE	2 (1,5)
Hypophosphatämie	2 (1,5)
Hypokaliämie	1 (0,8)
Gesamtanzahl der UEs	3

Systemorganklasse / unerwünschtes Ereignis Fortsetzung	Vemurafenib N = 132 Anzahl (%)
Affektionen der Leber und Gallenblase	
Anzahl der Patienten mit mind. 1 UE	2 (1,5)
Hyperbilirubinämie	1 (0,8)
Gelbsucht	1 (0,8)
Gesamtanzahl der UEs	2
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Anzahl der Patienten mit mind. 1 UE	2 (1,5)
Zellulitis	1 (0,8)
Follikulitis	1 (0,8)
Gesamtanzahl der UEs	2
Erkrankungen des Nervensystems	
Anzahl der Patienten mit mind. 1 UE	2 (1,5)
Lähmung des Nervus facialis	1 (0,8)
Periphere Neuropathie	1 (0,8)
Gesamtanzahl der UEs	2
Systemorganklasse nicht definiert	
Anzahl der Patienten mit mind. 1 UE	1 (0,8)
Pneumonitis mit milchglasartiger	1 (0,8)
Dichteanhebung der linken Lunge	
Gesamtanzahl der UEs	1
Augenerkrankungen	
Anzahl der Patienten mit mind. 1 UE	1 (0,8)
Retinaler Venenverschluss	1 (0,8)
Gesamtanzahl der UEs	1
Psychiatrische Erkrankungen	
Anzahl der Patienten mit mind. 1 UE	1 (0,8)
Delirium	1 (0,8)
Gesamtanzahl der UEs	1

Systemorganklasse / unerwünschtes Ereignis Fortsetzung	Vemurafenib N = 132 Anzahl (%)
Gefäßerkrankungen	
Anzahl der Patienten mit mind. 1 UE	1 (0,8)
Hitzewallungen	1 (0,8)
Gesamtanzahl der UEs	1
Für die Kodierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 13.0 verwendet. Prozentanteile basieren auf n. Sofern ein unerwünschtes Ereignis bei einem Patienten mehrfach auftrat, wurde es nur einmal gezählt. Fehlende bevorzugte Begriffe gemäß MedDRA wurden durch die Bezeichnung des Prüfarztes ersetzt. UE: Unerwünschtes Ereignis	

Unerwünschte Ereignisse Grad 3

Die Mehrheit der Patienten (95 von 132; 72%) hatte mindestens ein unerwünschtes Ereignis des Schweregrads 3. Unerwünschte Ereignisse des Schweregrads 3, die von den Prüfarzten als arzneimittelbedingt durch die Vemurafenibtherapie eingestuft wurden, wurden für 59% der Patienten berichtet. Am häufigsten wurden Plattenepithelkarzinome der Haut (cuSCC)/Keratoakanthome (cuSCCs waren gemäß Studienprotokoll als unerwünschtes Ereignis des Schweregrads 3 zu berichten) berichtet (21,2%) (Hinweis: bei 32 Patienten wurde ein Plattenepithelkarzinom diagnostiziert, einige Patienten hatte mehrere Plattenepithelkarzinome und/oder ein Plattenepithelkarzinom und ein Keratoakanthom; ein Patient hatte eine Läsion auf der rechten Seite des Gesäßes (Grad 1), welche gemäß Prüfarzt mit der Vemurafenibbehandlung in Zusammenhang stand und welche bis zum Zeitpunkt der Erstellung des Studienberichtes nicht beseitigt werden konnte; ein anderer Patient hatte ein Plattenepithelkarzinom oder eine Warze (Grad 1), welche gemäß Prüfarzt mit der Vemurafenibbehandlung in Zusammenhang stand und deren Status zum Zeitpunkt der Erstellung des Studienberichts nicht verfügbar war; und ein weiterer Patient hatte eine blutende Läsion an der linken Achsel (Grad 2), welche gemäß Prüfarzt mit der Vemurafenibbehandlung in Zusammenhang stand und welche bis zum Zeitpunkt der Erstellung des Studienberichtes nicht beseitigt werden konnte). Exantheme wurden bei 9 Patienten (87%), makulopapulöse Exantheme bei 8 Patienten (6%), palmar-plantare Erythrodermie bei 2 Patienten (2%) und Erytheme, Ausschlag allgemein, und vesikulärer Ausschlag wurden bei jeweils einem Patienten (0,8%) berichtet. Einige Patienten hatten erhöhte Leberenzymwerte, aber diese verbesserten sich/wurden beseitigt und waren reversibel bei Reduktion der Vemurafenibdosis oder Therapieunterbrechung oder im Falle von einem Patienten durch Therapieabbruch.

- vier Patienten mit vemurafenibbedingten unerwünschten Ereignissen des Schweregrads 3 brachen die Therapie aus folgenden Gründen ab:

- Delirium
- Ikterus und erhöhtem Bilirubinwert, Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase und Abgeschlagenheit
- Retinaler Venenverschluss
- Zellulitis

Unerwünschte Ereignisse Grad 4

Zwölf Patienten (9%) hatten mindestens ein unerwünschtes Ereignis des Schweregrades 4. Bei sechs Patienten traten sieben unerwünschte Ereignisse (für einen Patienten wurden zwei berichtet) des Schweregrades 4 auf, welche nach Einschätzung der Prüfarzte auf die Einnahme von Vemurafenib zurückzuführen sind (5%). Die Aufteilung war, wie folgt:

- vier Patienten mit erhöhter Gammaglutamyltransferase (alle erhielten eine geänderte Vemurafenib-Dosis, alle Ereignisse bis auf eines wurden beseitigt)
- ein Patient (0,8%) mit erhöhtem konjugiertem Bilirubin (Dosisänderung, beseitigt ohne Folgen, dieser Patient hatte auch einen Anstieg der γ -Glutamyltransferase des Schweregrads 4)
- ein Patient (0,8%) mit Hyperurikämie (Dosisänderung, beseitigt ohne Folgen)
- ein Patient (0,8%) mit peripherer Neuropathie (Dosisänderung, beseitigt ohne Folgen, dieses Ereignis wurde später auf Schweregrad 3 heruntergestuft)

Mit Ausnahme der unerwünschten Ereignisse eines Patienten (Anstieg der γ -Glutamyltransferase und des konjugierten Bilirubins) wurde keines der unerwünschten Ereignisse des Schweregrades 4 als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtet und keines führte zu einem Abbruch der Vemurafenibtherapie.

Todesfälle

Zum Zeitpunkt der Beendigung der Studie NP22657 (BRIM2) waren 41 Patienten (31%) während des Studienverlaufs verstorben, 16 (12%) dieser Patienten starben innerhalb von 28 Tagen nach der letzten Vemurafenibdosis. Mit Ausnahme von zwei Todesfällen, einem aufgrund einer Pneumonie (ohne Zusammenhang mit der Vemurafenibtherapie) und einem aufgrund von akutem Nierenversagen waren alle Todesfälle auf eine Krankheitsprogression zurückzuführen (Hinweis: Ein Patient verstarb aufgrund von Krankheitsprogression. Dieser Patient wird in der Liste der unerwünschten Ereignisse fälschlicherweise als verstorben aufgrund von Atemversagen geführt.)

Ein Todesfall wurde von einem Prüfarzt auf die Einnahme von Vemurafenib zurückgeführt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Zum Zeitpunkt der Beendigung der Studie NP22657 (BRIM2) wurde bei 67 von 132 (51%) der Patienten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis berichtet. 48 Patienten (36%) hatten mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, das von den Prüfern als mit der Vemurafenibtherapie zusammenhängend eingestuft wurde, zumeist Plattenepithelkarzinome/Keratoakanthome (Hinweis: bei 32 Patienten wurde ein Plattenepithelkarzinom diagnostiziert, einige Patienten hatten mehrere Plattenepithelkarzinome und oder ein Plattenepithelkarzinom und ein Keratoakanthom). Andere häufige ($\geq 2\%$) mit der Einnahme von Vemurafenib zusammenhängende schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sind Basalzellkarzinome (8 Patienten, 6%), erhöhte Leberfunktionswerte, Pyrexie und Exantheme (jeweils 3 Patienten, 3%).

Jeweils ein Fall von Delirium, Ikterus (Patient hatte einen bestehenden Anstieg des Bilirubinwertes, welche als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis eingestuft wurde), retinaler Venenverschluss und Zellulitis traten auf. Diese Patienten brachen die Vemurafenibtherapie ab. Ein Fall von akutem Nierenversagen trat auf. Dieser Patient verstarb.

Unerwünschte Ereignisse und veränderte Laborwerte, die zu einem Therapieabbruch geführt haben

Zum Zeitpunkt der Beendigung der Studie NP22657 (BRIM2) hatten vier Patienten (3%) ein unerwünschtes Ereignis, das zum Abbruch der Vemurafenibtherapie geführt hat. Die Ereignisse waren Delirium, Anstieg des Bilirubin, Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase, Ikterus und Abgeschlagenheit, retinaler Venenverschluss und Zellulitis.

Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Dosismodifikation oder einer Therapieunterbrechung führten

Von 132 Patienten gab es bei 74 (56%) eine Änderung der Vemurafenibdosis oder eine Therapieunterbrechung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses. Die unerwünschten Ereignisse, die am häufigsten zu einer Änderung der Vemurafenibdosis oder zu einer Therapieunterbrechung führten ($\geq 3\%$) waren Exantheme, Arthralgien, erhöhte Leberfunktionswerte (inklusive Gammaglutamyltransferase, Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase, alkalische Phosphatase, Bilirubin), Arthritis, Abgeschlagenheit, Erbrechen, Hyperkeratose und Lichtempfindlichkeitsreaktionen.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse bezogen auf die Vemurafenibbehandlung sind Plattenepithelkarzinome (cuSCC), Ausschlag, Arthralgie, Abgeschlagenheit, Lichtempfindlichkeitsreaktionen und erhöhte Leberfunktionswerte (inklusive Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase, Alkalische Phosphatase, Bilirubin gesamt und konjugiert). Plattenepithelkarzinome wurden bei 32 Patienten (24%) berichtet und waren das häufigste unerwünschte Ereignis des Schweregrads ≥ 3 (gemäß Studienprotokoll waren

Plattenepithelkarzinome als unerwünschtes Ereignis des Schweregrads 3 zu berichten), einige Patienten hatten mehrere entsprechende Läsionen. Die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse wurden in der Phase III-Studie NO25026 (BRIM3) weiter untersucht. Ergänzt wurde in der Studie Phase III-Studie NO25026 (BRIM3) die Untersuchung der Verlängerung der kardialen Repolarisation oder Arrhythmien.

Zur Bewertung der unerwünschten Ereignisse den Abschnitt 4.3.1.3.4 verwiesen. Diese Bewertung schließt die Erkenntnisse zu unerwünschten Ereignissen aus der Studie NP22657 (BRIM2) ein. Das Sicherheitsprofil ist in beiden Studien ähnlich. Daher wird an dieser Stelle auf eine separate Bewertung verzichtet.

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

4.3.2.3.3 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 0.

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Präspezifizierte Subgruppenanalysen der unerwünschten Ereignisse des Schweregrads 3 und 4 nach Alter, Geschlecht und Rasse

Unerwünschte Ereignisse der Schweregrade 3 und 4 wurden analysiert nach Patientenalter (<65 und ≥65), Geschlecht und Rasse (hispanisch oder weiß). Da 99% der Patienten der Studie NP22657 (BRIM2) eine weiße Hautfarbe hatten, war ein sinnvoller Vergleich nicht möglich. Die Rate der unerwünschten Ereignisse der Schweregrade 3 und 4 (welche von den Prüfern als arzneimittelbedingt eingeschätzt wurden) war bei Patienten ≥65 Jahre (76%) höher als bei Patienten <65 Jahre (56%) und bei Frauen höher (65%) als bei Männern (57%).

Tabelle 4-58: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Safety Population		Vemurafenib N = 132	
Alter in Jahren	n	Patienten mit UEs	Anteil (%) mit UEs
<65	107	60	56,1%
65-100	25	19	76,0%
Geschlecht			
männlich	81	46	56,8%
weiblich	51	33	64,7%
Rasse			
hispanisch	2	1	
weiß	130	78	60,0%

UE: Unerwünschtes Ereignis

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.

In die Nutzenbewertung von Vemurafenib im Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“ wurde eine nicht randomisierte, nicht vergleichende Studie eingeschlossen. Der Einschluss dieser Studie erfolgte aufgrund der in Abschnitt 4.3.2.3.1 genannten, erweiterten Fragestellung:

Studie NP22657 (BRIM2) nicht randomisierte, nicht vergleichende offene Phase II-Studie:

Vemurafenib 4 x 240 mg Filmtabletten morgens und abends (tägliche Gesamtdosis 1920 mg) (n=132).

Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie NP22657 (BRIM2)

Gesamtüberleben (overall survival, OS)

In der Studie NP22657 (BRIM2) erreichten die Patienten ein medianes Überleben von 15,9 Monaten (95% KI: 11,6; 18,3) (Datenschnitt 01. Juli 2011).

Der Anteil der Patienten, welche nach 6 Monaten noch am Leben waren, betrug 77% (Kaplan-Meier Schätzer: 0,77; 95% Konfidenzintervall: 0,70; 0,85). Der Anteil der Patienten,

welche nach 12 Monaten noch am Leben waren, betrug 58% (Kaplan-Meier Schätzer: 0,58; 95% Konfidenzintervall: 0,49; 0,67).

Unerwünschte Ereignisse

Alle Patienten in der Studie NP22657 (BRIM2) hatten mindestens ein unerwünschtes Ereignis unabhängig vom Schweregrad.

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse ($\geq 30\%$) waren Arthralgie (67%), Abgeschlagenheit (54%), Ausschlag (52%), Lichtempfindlichkeitsreaktionen (49%), Übelkeit (37%), Alopezie (36%), Pruritus (30%) und Hautpapillome (30%).

Die Mehrheit der Patienten (73%) hatte mindestens ein unerwünschtes Ereignis vom Schweregrad ≥ 3 , wobei bei 60% der Patienten ein Zusammenhang mit der Vemurafenibbehandlung gesehen wurde. Plattenepithelkarzinome der Haut waren gemäß Studienprotokoll als unerwünschtes Ereignis des Schweregrads 3 zu berichten.

Die Rate der arzneimittelbedingten unerwünschten Ereignisse der Schweregrade 3 und 4 war bei Patienten ≥ 65 Jahre (76%) höher als bei Patienten < 65 Jahre (56%) und bei Frauen höher (65%) als bei Männern (57%).

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.

Die in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie ist eine randomisierte, kontrollierte Studie. Die Studie entspricht der Evidenzstufe Ib (Verfahrensordnung des G-BA, 2. Kapitel: Bewertung medizinischer Methoden, § 11 Abs. 3) (6).

Die Studie beinhaltet einen direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin. Die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin wurde in der Beratung beim Gemeinsamen Bundesausschuss am 26. August 2011 bestätigt (2).

In der Studie wurden patientenrelevante Endpunkte untersucht. Aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials haben zwei dieser Endpunkte eine hohe Aussagekraft (Gesamtüberleben analysiert als Hazard Ratio bzw. medianes Überleben sowie die unerwünschten Ereignisse).

Im Rahmen einer Nutzenbewertung ist in der Regel die Mindestanforderung für Aussagen eines Belegs, dass zwei voneinander unabhängig durchgeführte Studien mit endpunktbezogener hoher Ergebnissicherheit und entsprechendem statistisch signifikanten Effekt vorliegen, deren Ergebnisse nicht durch weitere vergleichbare endpunktbezogen

ergebnissichere Studien infrage gestellt werden (7). In Ausnahmefällen kann analog zum Zulassungsverfahren auch auf der Basis einer einzelnen Studie der Beleg eines Nutzens oder Zusatznutzens abgeleitet werden. In diesem Fall ist den regulatorischen Anforderungen an eine pivotale Studie zu genügen. Diese sind für Europa festgelegt: CPMP Points to consider on application with: 1. meta-analyses; 2. one pivotal study (8).

Die im Rahmen der Nutzenbewertung betrachtete klinische Studie NO25026 (BRIM3) erfüllt die genannten Kriterien ausnahmslos und genügt deshalb den Anforderungen für einen Beleg eines Nutzens und Zusatznutzens:

- Verzerrungspotenzial: Die betrachtete Studie weist für den patientenrelevanten Endpunkt „Gesamtüberleben“ eine hohe Ergebnissicherheit auf (endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotential ist niedrig).
- Externe Validität: Die externe Validität ist aufgrund der gegenüber der in der Fachinformation angegebenen Zielpopulation wenig restriktiven Studienpopulation gegeben.
- Relevante Wirksamkeitseffekte: Die Effekte sind für den betrachteten, unverzerrten Endpunkt „Gesamtüberleben“ klinisch relevant (siehe 4.4.2).
- Bereits während der Durchführung der Phase III-Studie NO25026 (BRIM3) zeigten erste Ergebnisse aus Phase I- und Phase II-Studien eine eindeutige klinische Wirksamkeit von Vemurafenib in vorbehandelten Patienten, deren metastasierte Melanome positiv auf die BRAF-V600 Mutation getestet wurden. Aufgrund dieser Daten empfahlen die Zulassungsbehörden, insbesondere die *Food and Drug Administration*, maßgebliche Änderungen an der Studie, da zum einen ein größerer klinischer Nutzen von Vemurafenib angenommen werden konnte und zum anderen Patienten im Kontrollarm nicht unnötig Dacarbazin ausgesetzt werden sollten.
- Die Interim-Analyse der Studie NO25026 (BRIM3) vom 14. Januar 2011 (Datenschnitt: 30. Dezember 2010) ergab eine ca. 63%-ige Reduktion des Todes-*Hazards* bei Vemurafenib gegenüber Dacarbazin. Aufgrund dieser überzeugenden Ergebnisse wurde die Studie wegen außerordentlicher Wirksamkeit von Vemurafenib vorzeitig beendet und allen Patienten des Dacarbazin-Kontrollarms das „*Cross-over*“ in den Vemurafenibarm ermöglicht.
- Aufgrund des therapeutischen Bedarfs im dem Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“ wurden sowohl von der FDA, als auch von der EMA *beschleunigte Zulassungsverfahren* bewilligt (51).
- Signifikante Effekte: Die beobachteten Unterschiede zwischen Behandlungs- und Vergleichstherapie sind statistisch signifikant und die entsprechenden Effektschätzer

für die Hazard Ratio zeigen eine sehr große Überlegenheit von Vemurafenib gegenüber Dacarbazin.

- Die Datenqualität der betrachteten Studie ist hoch.
- Die beobachteten Effekte gelten über präspezifizierte Subgruppen hinweg (interne Konsistenz).

Die Nachweise für den Nutzen und Zusatznutzen basieren auf der klinischen Studie NO25026 (BRIM3). Die Studie erfüllt hohe Qualitätsstandards, da Einzelstudienresultate mit hoher Ergebnissicherheit und statistisch signifikanten, patientenrelevanten Effekten vorliegen. Daher sind die Anforderungen an einen *Beleg* auf einen Zusatznutzen erfüllt.

Für die untergeordnete Fragestellung zur Schätzung des medianen Überlebens unter Vemurafenib wurden die Ergebnisse aus der klinischen Studie NO25026 (BRIM3) durch die Ergebnisse aus der nicht randomisierten, nicht vergleichenden Studie NP22657 (BRIM2) gestützt, in welcher das mediane Überleben erreicht ist.

Aufgrund des Studiendesigns der Studie NP22657 (BRIM2) ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene auszugehen (Evidenzstufe IV; Verfahrensordnung des G-BA, 2. Kapitel: Bewertung medizinischer Methoden, § 11 Abs. 3) (6)). Da von einem konsekutiven Patienteneinschluss auszugehen ist, sind die Ergebnisse der Endpunkte „Gesamtüberleben“ und „unerwünschte Ereignisse“ jedoch aussagekräftig.

Die Nachweise und deren Aussagekraft legitimieren die Beanspruchung eines Zusatznutzens für Vemurafenib im Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“.

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 Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels Vemurafenib basieren im Wesentlichen auf den Ergebnissen der pivotalen Studie NO25026 (BRIM3).

NO25026 (BRIM3) ist eine randomisierte, offene, kontrollierte, multizentrische Phase III-Studie bei nicht vorbehandelten Patienten mit nicht-resezierbarem Stadium IIC oder IV Melanom mit BRAF-V600 Mutation. In dieser Studie wird Vemurafenib mit Dacarbazin verglichen.

Wie in Abschnitt 4.4.1 dargelegt, legitimieren die Nachweise und deren Aussagekraft die Beanspruchung eines Zusatznutzens für den Wirkstoff Vemurafenib im Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“ (Wahrscheinlichkeit: Beleg).

Das Ausmaß des Zusatznutzens ist aus folgenden Gründen als erheblich einzustufen:

- *Therapeutischer Bedarf im Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“*

Das „BRAF-V600 Mutation-positive nicht resezierbare oder metastasierte Melanom“ ist eine Erkrankung, die trotz der Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie schnell zum Tode führt. Daher besteht bei dieser Erkrankung ein hoher Bedarf an neuen, innovativen Therapieoptionen. Mit dem Wirkstoff Vemurafenib stellt Roche jetzt eine solche Therapieoption zur Verfügung.

- *Erheblicher Zusatznutzen – die Endpunkte der Studie NO25026 (BRIM3)*

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ der Studie NO25026 (BRIM3) zeigt eine statistisch signifikante Verbesserung gegenüber Dacarbazin ($p < 0,0001$).

Eine Hazard Ratio von 0,37 (95% KI: 0,26; 0,55) für das Gesamtüberleben wurde im Anwendungsgebiet bisher nicht erreicht und stellt generell einen Therapiedurchbruch dar.

Für den Datenschnitt vom 30. Dezember 2010 konnte das mediane Überleben der Vemurafenibpatienten auf 9,23 Monate (95% KI: 8,05; nicht erreicht) geschätzt werden. Das mediane Überleben der Dacarbazinpatienten zu diesem Zeitpunkt betrug 7,75 Monate (95% KI: 6,28; 10,28). Diese Ergebnisse haben die Einschränkung, dass das mediane Überleben zu diesem Zeitpunkt eine sehr konservative Schätzung ist, die zudem wegen der vielen Zensierungen noch wenig robust ist.

Das mediane Überleben des Datenschnittes 03. Oktober 2011 der Studie NO25026 (BRIM3) von 13,2 Monaten und das mediane Überleben, welches in der Studie NP22657 (BRIM2) gezeigt wurde (15,9 Monate; 95% KI: 11,6; 18,3), verdeutlichen jedoch den erheblichen Zusatznutzen von Vemurafenib.

Die Rate an Patienten mit unerwünschten Ereignissen war im Vemurafenibarm insgesamt höher als im Dacarbazinarm (97% bzw. 90%; siehe auch (24)). Dies trifft auch auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zu. Die Rate der lebensbedrohlichen unerwünschten Ereignisse (Grad 4) im Dacarbazinarm war aber höher als im Vemurafenibarm. Die Raten an unerwünschten Ereignissen, die zum Tode führten, waren in beiden Behandlungsarmen gleich. Insgesamt werden die unerwünschten Ereignisse als tolerabel und gut therapierbar eingeschätzt. Über Monitoring und/oder Dosisreduktion ist ein effektives Management der unerwünschten Ereignisse möglich.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse sind vom Risk Managementplan erfasst. Des Weiteren gibt es unerwünschte Ereignisse, die unter einer Dacarbazintherapie häufiger auftreten.

Erheblicher Zusatznutzen – Zusammenfassung

Im Anwendungsgebiet „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom“ mit hohem *therapeutischen Bedarf* stellt die hochsignifikante Differenz für den primären Studienendpunkt „Gesamtüberleben“ im direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten (Zusatz-) Nutzens dar.

Das Ausmaß des Zusatznutzens ist als erheblich anzusehen, da die Verlängerung der Überlebensdauer signifikant ist und eine relative Verminderung des Sterberisikos um 63% ($p < 0,0001$) gezeigt wurde.

Angesichts dieser Ergebnisse zum Gesamtüberleben kann man von einem Durchbruch in der Therapie des malignen Melanoms sprechen. Seitens der FDA wurde die Wirksamkeit dieses innovativen Therapieverfahrens sogar so hoch eingeschätzt, dass eine Anpassung der Kriterien für die Beendigung der Studie NO25025 (BRIM3) empfohlen wurde, um auch den Patienten im Dacarbazinarm schnellstmöglich eine Therapie mit Vemurafenib zukommen zu

lassen (siehe Fax der FDA vom 12. Oktober 2010, Seite 2109-2110 des Studienberichts der Studie NO25025 (BRIM3)).

Diese Ergebnisse unterstreichen zudem den hohen Stellenwert einer zielgerichteten Therapieoption, wie sie Vemurafenib mit der zielgerichteten Hemmung der onkogenen BRAF-Kinase darstellt. Vemurafenib leistet somit einen wesentlichen Beitrag zur personalisierten Medizin. Durch qualitätssichernde Maßnahmen unterstützt Roche den zielgerichteten Einsatz von Vemurafenib bei erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (siehe Modul 3, Abschnitt 3.4).

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 4-59: 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	erheblich

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 4-60: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage 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.

Nicht zutreffend.

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

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁴, Molenberghs 2010¹⁵). 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 2006¹⁶) 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 2006¹⁷) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

¹⁴ Burzykowski T (Ed.: *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁵ 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.

¹⁶ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁷ Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Datenquellen auf.

NO25026 (BRIM3)

Registereintrag: [clinicaltrials.gov: NCT01006980](http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01006980)

Studienbericht NO25026 (BRIM3): April 2011 (26)

Publikation zur Studie NO25026 (BRIM3):

Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, 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 SJ, Sosman JA, Kirkwood JM, Eggermont AM, Dreno B, Nolop K, Li J, Nelson B, Hou J, Lee RJ, Flaherty KT, McArthur AG; BRIM-3 Study Group. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *N Engl J Med* 2011; 364(26):2507-16. (24)

Su F, Viros A, Milagre C, Trunzer K, Bollag G, Spleiss O, Reis-Filho JS, Kong X, Koya RC, Flaherty KT, Chapman PB, Kim MJ, Hayward R, Martin M, Yang H, Wang Q, Hilton H, Hang JS, Noe J, Lambros M, Geyer F, Dhomen N, Niculescu-Duvaz I, Zambon A, Niculescu-Duvaz D, Preece N, Robert L, Otte NJ, Mok S, Kee D, Ma Y, Zhang C, Habets G, Burton EA, Wong B, Nguyen H, Kockx M, Andries L, Lestini B, Nolop KB, Lee RJ, Joe AK, Troy

JL, Gonzalez R, Hutson TE, Puzanov I, Chmielowski B, Springer CJ, McArthur GA, Sosman JA, Lo RS, Ribas A, Marais R. RAS Mutations in Cutaneous Squamous-Cell Carcinomas in Patients Treated with BRAF Inhibitors. N Engl J Med 2012; 366(3):207-15. (25)

Bewertungsbericht der Zulassungsbehörden: Rapporteurs' Day 150 Joint Response Assessment Report (52,53)

Bewertungsbericht der Zulassungsbehörden: Rapporteur and co-rapporteur day 170 joint response assessment report (54,55)

NP22657 (BRIM2)

Registereintrag: clinicaltrials.gov: NCT00949702

Studienbericht NP22657 (BRIM2): April 2011

Publikation zur Studie NP22657 (BRIM2):

Su F, Viros A, Milagre C, Trunzer K, Bollag G, Spleiss O, Reis-Filho JS, Kong X, Koya RC, Flaherty KT, Chapman PB, Kim MJ, Hayward R, Martin M, Yang H, Wang Q, Hilton H, Hang JS, Noe J, Lambros M, Geyer F, Dhomen N, Niculescu-Duvaz I, Zambon A, Niculescu-Duvaz D, Preece N, Robert L, Otte NJ, Mok S, Kee D, Ma Y, Zhang C, Habets G, Burton EA, Wong B, Nguyen H, Kockx M, Andries L, Lestini B, Nolop KB, Lee RJ, Joe AK, Troy JL, Gonzalez R, Hutson TE, Puzanov I, Chmielowski B, Springer CJ, McArthur GA, Sosman JA, Lo RS, Ribas A, Marais R. RAS Mutations in Cutaneous Squamous-Cell Carcinomas in Patients Treated with BRAF Inhibitors. N Engl J Med 2012; 366(3):207-15. (25)

Eine weitere Vollpublikation zur Studie NP22657 (BRIM2) erscheint voraussichtlich im Februar 2012 im New England Journal of Medicine.

Bewertungsbericht der Zulassungsbehörden: Rapporteurs' Day 150 Joint Response Assessment Report (52,53)

Bewertungsbericht der Zulassungsbehörden: Rapporteur and co-rapporteur day 170 joint response assessment report (54,55)

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).

(1) Roche Pharma AG. Fachinformation Zelboraf®: finale Reinverson nach CHMP mit eingearbeiteten Kommentaren (linguistic comments) an Europäische Kommission. 2011.

(2) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Stand: 01.11.2011. 2011.

(3) Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Spatz A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline. Eur J Cancer 2010 Jan;46(2):270-83.

(4) Bundesministerium der Justiz. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV), Stand: 28.12.2010. 2010.

(5) Bundesministerium der Justiz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung, Stand: 28.07.2011. 2011.

(6) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, Stand: 20. Januar 2011. 2011.
URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-548/VerfO_2011-01-20_2011-08-04.pdf.
Abgerufen am: 13.12.2011.

(7) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 4.0 vom 23.09.2011. 9 March 2011.
URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf. Abgerufen am: 13.12.2011.

(8) European Medicines Agency (EMA). Points to consider on application eith 1. meta-analyses; 2. one pivotal study. 31 May 2001.
URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003657.pdf. Abgerufen am: 1.8.2011.

(9) Eigentler T. Grundlagen der tumorspezifischen Dokumentation in klinischen Studien in der Dermatoonkologie. In: Szeimies RM, Hauschild A, Garbe C, Kaufmann R, Landthaler M, Hrsg. Tumoren der Haut: Grundlagen, Diagnostik und Therapie in der dermatologischen Onkologie. 1. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010. S. 43-7.

(10) Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. J Clin Oncol 2009 Dec;27(36):6199-206.

(11) Lalondrelle S, Khoo V. Brain metastases. Clin Evid (Online) 2009 Mar 12;2009. pii: 1018.:1018.

(12) Schwartz FW. Kurzgutachten im Auftrag der Roche Pharma AG. 2011.

(13) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. 2011.
URL: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf. Abgerufen am: 4.1.2012.

(14) European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 2 A: Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting. 1995.

URL:

http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002749.pdf.

(15) Bundesministerium der Justiz. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG), Stand: 22.12.2011. 2011.

(16) Schlesinger-Raab A. Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Krebspatienten mit malignem Melanom und Mammakarzinom im Vergleich. 2010. URL: http://edoc.ub.uni-muenchen.de/11339/1/Schlesinger-Raab_Anne.pdf. Abgerufen am: 1.8.2011.

(17) Cornish D, Cornish D, Holterhues C, Holterhues C, van de Poll-Franse LV, van de Poll-Franse LV, et al. A systematic review of health-related quality of life in cutaneous melanoma. *Ann Oncol* 2009 Aug;20 Suppl 6:vi51-vi58.

(18) Cormier JN, Davidson L, Xing Y, Webster K, Cella D. Measuring quality of life in patients with melanoma: development of the FACT-melanoma subscale. *J Support Oncol* 2005 Mar;3(2):139-45.

(19) Cormier JN, Ross M.I., Gershenwald J.E., Lee J.E., Mansfield P.F., Camacho L.H., et al. Prospective assessment of the reliability, validity, and sensitivity to change of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma questionnaire. *Cancer* 2008;(0008-543X (Print)).

(20) Garbe C. Malignes Melanom. In: Szeimies RM, Hauschild A, Garbe C, Kaufmann R, Landthaler M, Hrsg. Tumoren der Haut: Grundlagen, Diagnostik und Therapie in der dermatologischen Onkologie. 1. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010. S. 79-86.

(21) American Joint Committee on Cancer. Staging Melanoma - TNM Staging System, Stand: Januar 2010. URL: <http://www.melanomacenter.org/staging/tnmstagingssystem.html>. Abgerufen am: 18.1.2012.

(22) Wollina U, Hansel G, Koch A, Klemm E, Ludwig K, Degen KW, et al. Diagnostik und therapeutisches Vorgehen bei extrakutanem Melanom und unbekanntem Primarius. In: Szeimies RM, Hauschild A, Garbe C, Kaufmann R, Landthaler M, Hrsg. Tumoren der Haut: Grundlagen, Diagnostik und Therapie in der dermatologischen Onkologie. 1. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010. S. 404-14.

(23) Menzies AM, Visintin L, Chatfield MD, Carlino MS, Howle JR, Scolyer RA, et al. BRAF mutation by age-decade and body mass index in metastatic melanoma. 2011. URL: http://www.asco.org/ascov2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=102&abstractID=78659. Abgerufen am: 1.12.2011.

(24) Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *N Engl J Med* 2011 Jun 5.

- (25) Su F, Viros A, Milagre C, Trunzer K, Bollag G, Spleiss O, et al. RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *N Engl J Med* 2012;366(1533-4406 (Electronic)):207-15.
- (26) Hoffmann-La Roche I. Clinical Study Report - NO25026 - BRIM3: A randomized, open-label, controlled, multicenter, Phase III in previously untreated patients with unresectable stage IIIC or stage IV melanoma with V600E BRAF Mutation receiving RO5185426 or Dacarbazine. 2011.
- (27) Lipomed GmbH. Fachinformation Dacarbazin Lipomed, Stand: April 2010. 2010.
- (28) medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Detimedac[®], Stand: 11.07.2006. 2006.
- (29) Chiarion Sileni V, Nortilli R, Aversa S.M., Paccagnella A, Medici M, Corti L, et al. Phase II randomized study of dacarbazine, carmustine, cisplatin and tamoxifen versus dacarbazine alone in advanced melanoma patients. *Melanoma Res* 2001;2(0960-8931 (Print)):189-96.
- (30) Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Application number: 202429Orig1s000 Summary Review. 2011.
URL:
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/202429Orig1s000SumR.pdf.
Abgerufen am: 23.8.2011.
- (31) Hoffmann-La Roche I. Protokoll des Nationalen Scientific Advice mit der Schwedischen Behörde (MPA) vom 17.06.2009. 2009.
- (32) Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry - Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. 2007.
URL:
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071590.pdf>.
- (33) Hoffmann-La Roche. Clinical Study Protocol - Protocol Number NO25026-EU-D - RO5185426 - Eudract Number 2009-012293-12 - BRIM3: A randomized, open-label, controlled, multicenter, Phase III in previously untreated patients with unresectable stage IIIC or stage IV melanoma with V600E BRAF Mutation receiving RO5185426 or Dacarbazine. 2011.
- (34) Hauschke D. Stellungnahme BRIM3-Zwischenanalysen. 2012.
- (35) Lange S, Kaiser T, Beatrice-Schüler Y, Skipka G, Vervölgyi V, Wieseler B. Bewertung der klinischen Relevanz bei der Nutzenbewertung - Ein formalisiertes Vorgehen zur Bewertung der Relevanz von Gruppenunterschieden auf Skalen. *IQWiG im Dialog*, Köln 2010 Jun 18.
- (36) Victor N. On clinically relevant differences and shifted null hypotheses. *Methods Inf Med* 1987 Jul;26(3):109-16.

- (37) Pocock SJ, Clayton TC, Altman DG. Survival plots of time-to-event outcomes in clinical trials: good practice and pitfalls. *Lancet* 2002;359:1686-9.
- (38) Snapinn S, Jiang Q. On the clinical meaningfulness of a treatment's effect on a time-to-event variable. *Stat Med* 2011 Aug 30;30(19):2341-8.
- (39) Roche Pharma AG. Berechnungsgrundlage. 2011.
- (40) Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009 Jan;45(2):228-47.
- (41) Maintenance and Support Services Organization (MSSO). Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 13.1. 2011.
- (42) National Cancer Institute (NCI). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. 2010.
URL: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf. Abgerufen am: 20.1.2012.
- (43) Roche Products Ltd. EU Risk Management Plan, Version 5.0, Stand: 17.08.2011. 2011.
- (44) Hoffmann-La Roche I. Clinical Study Report - NP25158 - A Phase I, open-label, excretion balance, pharmacokinetic and metabolism study after a single oral dose of C-labeled RO518426 in previously treated and untreated patients with metastatic melanoma. 2011.
- (45) Hoffmann-La Roche I. Clinical Study Report - NP25163 - A Phase I, randomized, open-label, multi-center, multiple dose study to investigate the pharmacokinetics and pharmacodynamics of RO518426 administered as 240 mg tablets to previously treated BRAF V600E positive metastatic melanoma patients. 2011.
- (46) Hoffmann-La Roche I. Clinical Study Report - NP22676 - A Phase I, Multicenter, Open-label Study to Investigate the Pharmacokinetic Interaction of RO5185426 with a "Cocktail" of Five Probe Drugs for CYP450 Dependent Metabolism in Patients with Previously Treated and Untreated Metastatic Melanoma. 2011.
- (47) Hoffmann-La Roche I. Clinical Study Report - PLX06-02 - A study to assess safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of PLX4032 in Patients with Solid Tumors. 2011.
- (48) Hoffmann-La Roche I. Clinical Study Report - NP22657 - BRIM2: An open-label, multi-center, Phase II Study of continuous oral dosing of RO5185426 in previous treated patients with metastatic melanoma. Studienbericht 2011.
- (49) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Relevanz der Beschaffenheit der Gegenbeziehung. 2009.
URL: https://www.iqwig.de/download/N05-02_Abschlussbericht_Relevanz_der_Beschaffenheit_der_Gegenbeziehung.pdf. Abgerufen am: 13.12.2011.

(50) 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 Public Health* 2004 Mar;94(3):361-6.

(51) European Medicines Agency (EMA). Vemurafenib - Roche Registration Limited - Request for accelerated assessment - Outcome of April 2011 CHMP meeting. 19-4-2011.

(52) European Medicines Agency (EMA). Rapporteurs' Day 150 Joint Response Assessment Report: Clinical - Assessment of the responses to the CHMP List of Questions. 2011.

(53) European Medicines Agency (EMA). Rapporteurs' Day 150 Joint Response Assessment Report: Overview. 2011.

(54) European Medicines Agency (EMA). Rapporteurs' Day 170 Joint Response Assessment Report: Clinical - Assessment of the responses to the CHMP List of Questions. 2011.

(55) European Medicines Agency (EMA). Rapporteur and co-rapporteur day 170 joint response assessment report: Overview. 2011.

(56) Flaherty K.T., Puzanov I, Kim K.B., Ribas A, McArthur G.A., Sosman J.A., et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;(1533-4406 (Electronic)).

(57) Pocock SJ, Simon R. Sequential treatment assignment with balancing for prognostic factors in the controlled clinical trial. *Biometrics* 1975;91(0006-341X (Print)):103-15.

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 ¹⁸] – 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

¹⁸ 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.

Das zu bewertende Arzneimittel ist ein neuer Wirkstoff. Die weltweit erste Zulassung wurde am 17. August 2011 von der FDA erteilt. Gemäß den Vorgaben zur Erstellung des Dossiers zum Punkt 4.2.3.2 entfällt die bibliografische Literaturrecherche.

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

Die Suche in Studienregistern wurde für die Abschnitte

Datenbankname	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://clinicaltrials.gov/ct2/search
Datum der Suche	14.12.2011
Zeitsegment	keine Einschränkung

	Suchbegriffe	Ergebnis
1	PLX (all fields)	21
2	PLX4032 (all fields)	9
3	RO5185426 (all fields)	11
4	RG7204 (all fields)	9
5	Zelboraf (all fields)	0
6	Vemurafenib (all fields)	5

	Per Hand wurden die Studien in der Indikation „melanoma“ identifiziert, zusätzlich wurde per Hand eine Dublettenprüfung durchgeführt	16
--	---	-----------

Ergebnisse clinicaltrials.gov		
Studiennummer	Identifikationsnummer	Name der Studie
11-091	NCT01474551	Vemurafenib (R05185426) in Poor Performance Status Patients With Unresectable Locally Advanced or Metastatic Melanoma Harboring a V600EBRAF Mutation
CA184-161	NCT01400451	Ph I/II Ipilimumab Vemurafenib Combo
ML25597	NCT01248936	A Study of RO5185426 in Patients With Metastatic Melanoma
MO25515	NCT01307397	An Expanded Access Study of RO5185426 in Patients With Metastatic Melanoma
MO25653	NCT01253564	A Study of RO5185426 in Previously Treated Melanoma Patients With Brain Metastases
MO25743	NCT01378975	A Study of Vemurafenib in Metastatic Melanoma Patients With Brain Metastases
NO25026	NCT01006980	A Study of RO5185426 in Comparison With Dacarbazine in Previously Untreated Patients With Metastatic Melanoma (BRIM 3)
NO25395	NCT01271803	A Study of RO5185426 And GDC-0973 in Patients With BRAF-Mutation Positive Metastatic Melanoma
NP22657	NCT00949702	A Study of RO5185426 in Previously Treated Patients With Metastatic Melanoma
NP22676	NCT01001299	A Pharmacokinetic Study of RO5185426 in Combination With a Drug Cocktail in Patients With Metastatic Melanoma
NP25158	NCT01164891	A Pharmacokinetic and Metabolism Study of 14C-labeled RO5185426 on Patients With Metastatic Melanoma
NP25163	NCT01107418	A Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Study of RO5185426 in Previously Treated Patients With Metastatic Melanoma
NP25247	NCT01143753	A Study of RO5212054 (PLX3603) in Patients With BRAF V600-mutated Advanced Solid Tumours
NP25396	NCT01264380	A Study of the Effect of Food on the Pharmacokinetics of Single Dose RO5185426 And the Safety And Efficacy of Continuous Administration in Patients With BRAF V600E Mutation-Positive Metastatic Melanoma
PLX06-02	NCT00405587	Safety Study of PLX4032 in Patients With Solid Tumors
PLX108-01	NCT01004861	Safety Study of PLX108-01 in Patients With Solid Tumors

Datenbankname clinicalstudyresults

Internetadresse <http://www.clinicalstudyresults.org/home/>

Datum der Suche 15.12.2011

Zeitsegment keine Einschränkung

	Suchbegriffe	Ergebnis
1	PLX	0
2	PLX4032	0
3	RO5185426	0
4	RG7204	0
5	Vemurafenib	0
6	Zelboraf	0
	Keine Ergebnisse	0

Diese Datenbank lässt die Suche nach dem Firmennamen zu. Um das Ergebnis der Registersuche zu prüfen, wurde ebenfalls nach dem Firmennamen „Roche“ gesucht. Diese Suche brachte ebenfalls keine Ergebnisse.

Datenbankname EU clinical trials register**Internetadresse** <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>**Datum der Suche** 15.12.2011**Zeitsegment** keine Einschränkung

	Suchbegriffe	Ergebnis
1	PLX or PLX4032 or RO5185426 or RG7204 or Vemurafenib or Zelboraf	6
	Per Hand wurden die Studien in der Indikation „melanoma“ identifiziert, zusätzlich wurde per Hand eine Dublettenprüfung durchgeführt	2 Einträge nicht enthalten in clinicaltrials.gov

Ergebnisse EU clinical trials register zusätzlich zu clinicaltrials.gov

Stuidentnummer	Identifikationsnummer	Name der Studie
NO25390	2011-000874-67	An open-label, multicenter, single-arm, Phase I dose-escalation with efficacy tail extension study of RO5185426 in pediatric patients with surgically incurable

		and unresectable Stage IIIC or Stage ...
2010-021946-22	2010-021946-22	The Ipi – multibasket trial in advanced melanoma: prospective clinical phase II multibasket study in melanoma patients with advanced disease Clinical trial protocol DeCOG-MM-PAL11

Datenbankname ICTRP

Internetadresse <http://apps.who.int/trialsearch/>

Datum der Suche 15.12.2011

Zeitsegment keine Einschränkung

	Suchbegriffe	Ergebnis
1	PLX or PLX4032 or RO5185426 or RG7204 or Vemurafenib or Zelboraf (all fields)	22
	Per Hand wurden die Studien in der Indikation „melanoma“ identifiziert, zusätzlich wurde per Hand eine Dublettenprüfung durchgeführt	Alle Einträge enthalten in clinicaltrials.gov

Datenbankname Roche trials database

Internetadresse <http://www.roche-trials.com/protocolRegistry.action>

Datum der Suche 15.12.2011

Zeitsegment keine Einschränkung

	Suchbegriffe	Ergebnis
1	PLX	0
2	PLX4032	5
3	RO5185426	22
4	RG7204	6
5	Vemurafenib	6

6	Zelboraf	2
	Gesamt	24
	Per Hand wurden die Studien in der Indikation „melanoma“ identifiziert, zusätzlich wurde per Hand eine Dublettenprüfung durchgeführt	Alle Einträge enthalten in clinicaltrials.gov

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.

Das zu bewertende Arzneimittel ist ein neuer Wirkstoff. Die weltweit erste Zulassung wurde am 17. August 2011 von der FDA erteilt. Gemäß den Vorgaben zur Erstellung des Dossiers zum Punkt 4.2.3.2 entfällt die bibliografische Literaturrecherche.

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 4-61 (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)						
-	-	-	-	-	-	-
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.						

Zu dem Wirkstoff Vemurafenib im Anwendungsgebiet nicht resezierbares oder metastasiertes Melanom liegen keine abgebrochenen Studien vor. Die Studie NO25026 (BRIM3) wurde auf Empfehlung der regulatorischen Behörden aufgrund außerordentlicher Wirksamkeit vorzeitig beendet (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Die Studie wurde ausgewertet und ist daher hier nicht aufgeführt.

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 4-62 (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						
ohne Kontrolle						
11-091	nein	ja	nein	nein	ja [NCT01474551]	nein
CA184-161	nein	ja	ja	nein	ja [NCT01400451]	nein
ML25597	nein	ja	nein	nein	ja [NCT01248936]	nein
MO25515	nein	ja	nein	nein	ja [NCT01307397]	nein
MO25653	nein	ja	nein	nein	ja [NCT01253564]	nein
MO25743	nein	ja	nein	nein	ja [NCT01378975]	nein
NO25390	nein	ja	nein	nein	ja [EudraCT Nummer: 2011-000874-67]	nein
NO25395	nein	ja	nein	nein	ja [NCT01271803]	nein
NP22657	ja	ja	nein	ja (48)	ja [NCT00949702]	ja (25)
NP22676	ja	ja	nein	ja (46)	ja [NCT01001299]	ja (25)
NP25158	ja	ja	nein	ja (44)	ja [NCT01164891]	nein
NP25163	ja	ja	nein	ja (45)	ja [NCT01107418]	nein
NP25396	nein	ja	nein	nein	ja [NCT01264380]	nein
PLX06-02	ja	ja	nein	ja (47)	ja [NCT00405587]	ja (56), (25)
placebokontrolliert						
-	-	-	-	-	-	-
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
NO25026	ja	ja	nein	ja (26)	ja [NCT01006980]	ja (24), (25)
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.						

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])
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

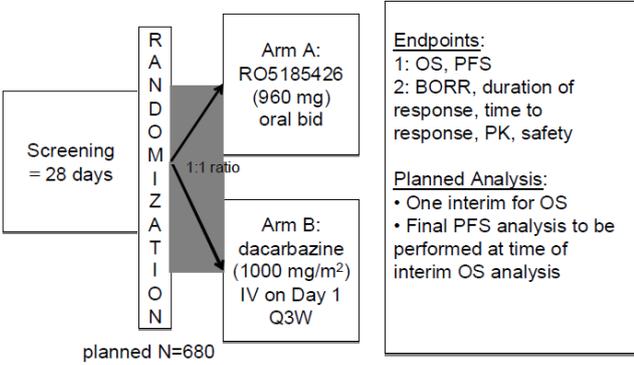
Anhang 4-F: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

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 4-63 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 4-63 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-63 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NO25026 (BRIM3)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Ko-primäre Endpunkte:</u> Bewertung der Wirksamkeit von Vemurafenib als Monotherapie im Vergleich zu Dacarbazin anhand von progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben bei nicht vorbehandelten Patienten mit BRAF-V600 Mutation positivem metastasiertem Melanom (nicht-resezierbares Stadium IIC oder Stadium IV)</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Weitergehende Bewertung der Wirksamkeit von Vemurafenib im Vergleich zu Dacarbazin basierend auf der Remissionsrate (BORR), Zeit bis zur Progression und Ansprechdauer - Bewertung des Verträglichkeits- und Sicherheitsprofils von Vemurafenib auf Basis der National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) (Version 4.0) - Weiterführende Charakterisierung des pharmakokinetischen Profils (PK) von Vemurafenib - Validierung des cobas[®] 4800 BRAF-V600 Mutations Tests als begleitendes diagnostisches Testverfahren zur Identifizierung von BRAF-V600 Mutationen in der DNA, die aus Formalin-fixierten, in Paraffin- eingebetteten Tumorproben extrahiert wurden <p><u>Exploratorische Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Untersuchung der Lebensqualität (QoL) der Behandlungsgruppen mittels des Fragebogens FACT-M (Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma) (Version 4), einer Schmerzskala (visuelle Analogskala, VAS) und des Fragebogens Physical symptom-improvement outcomes - Beurteilung des Ansprechens von Melanomen, welche bestimmte Nicht-V600E Mutationen (z.B. V600K und V600D) in Kodon 600 des BRAF Gens tragen auf Vemurafenib - Untersuchung weiterer möglicherweise relevanter Biomarker: <ul style="list-style-type: none"> - Um das weitere Ansprechen auf Vemurafenib zu prognostizieren - Um die primäre oder erworbene Resistenz gegenüber Vemurafenib aufzuklären - Um die pharmakodynamischen Effekte von Vemurafenib zu zeigen - Um die Erkrankung zu beobachten - Beurteilung der molekularen Charakteristika von Plattenepithelkarzinomen (squamous cell carcinomas, SCCs), die eventuell bei Patienten beobachtet werden, die mit Vemurafenib behandelt wurden
	Methoden	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Randomisierte, offene, multizentrische, aktiv-kontrollierte Phase III-Studie NO25026 (BRIM3) zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Vemurafenib im Vergleich zu Dacarbazin in zuvor unbehandelten Patienten mit histologisch gesichertem BRAF-V600 Mutation positivem metastasiertem Melanom (nicht-resezierbares Stadium IIIC oder Stadium IV)</p> <p>Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1 randomisiert, entweder:</p> <ul style="list-style-type: none"> - in den Behandlungsarm A: Vemurafenib oral, zweimal täglich (bid), jeweils in der Dosierung von 960 mg oder - in den Kontrollarm B: Dacarbazin intravenös 1000 mg/m² an Tag 1 alle drei Wochen (3 Wochen Zyklus). <p>Figure 1 Study Design and Endpoint Summary</p>  <p>Es wurde mit dem Einschluss von 680 Patienten in die Studie geplant.</p> <p>Zwischen dem 4. Januar 2010 und 16. Dezember 2010 wurden insgesamt 675 Patienten randomisiert in die Studie aufgenommen: 337 Patienten in den Vemurafenibarm und 338 Patienten im Dacarbazinarm.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Amendment B wurde am 08. Juni 2010 umgesetzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Es wurde klargestellt, dass bestimmte Daten zur medizinischen Vorgeschichte bei allen gescreenten Patienten entfernt werden (d.h., bei BRAF-negativen Patienten blieb nur der letzte verfügbare LDH-Wert erhalten) - Die Information bzgl. der BRAF-Analyse mittels cobas[®] 4800 BRAF-V600 und die Durchführung der Analyse wurden klargestellt (insbesondere die Beschaffenheit der Formalin-fixierten, in Paraffin- eingebetteten Tumorproben zur Bestimmung der BRAF Mutation wurden näher spezifiziert) - Es wurde ergänzt, dass die BRAF-Mutationsanalyse durchgeführt wird, nachdem die Einwilligungserklärung unterschrieben wurde aber vor allen anderen Screeningmaßnahmen, und dass alle folgenden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Screeningmaßnahmen nur dann durchgeführt werden, wenn das Ergebnis des cobas[®] Tests positiv ist.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Der zeitliche Verlauf der klinischen Untersuchungen und Abläufe wurde klargestellt und dem neuen Untersuchungsplan angepasst. - Bei Patienten, bei denen ein CT-Scan kontraindiziert war, wurde klargestellt, dass sie mittels Magnetresonanztomographie untersucht werden können, um sie hinsichtlich nicht-kutaner Plattenepithelkarzinome zu überwachen. - Um den Gebrauch der Visuellen Analog-Skala (VAS) zu vereinfachen, wurde die Gebrauchsanweisung so geändert, dass Patienten ganze Zahlen einkreisen konnten, statt auf einer Linie das Ausmaß ihres Schmerzes zu markieren. - Es wurden Ergänzungen bzgl. der akzeptablen Dauer der Verzögerung/Unterbrechung der Vemurafenib-Gabe vorgenommen, um klarzustellen, wann Verzögerungen/Unterbrechungen in Abhängigkeit des Schweregrades der unerwünschten Ereignisse auftreten. - Ein Abschnitt über die Beurteilung der Compliance bzgl. Dacarbazin wurde ergänzt. - Es wurde klargestellt, dass alle Fälle von Plattenzellkarzinom als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berichtet werden müssen. <p>Amendment C, umgesetzt am 01. November 2011 (vor der Interimanalyse des Gesamtüberlebens):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Der geschätzte Behandlungseffekt von Vemurafenib, gemessen an der Hazard Ratio für Tod, wurde von 0,75 nach 0,65 geändert (basierend auf einer Änderung des geschätzten medianen Gesamtüberlebens im Vemurafenibarm von 10,67 nach 12,3 Monate); Grund waren die vorläufigen Ergebnisse von Phase I- und Phase II-Studien, die darauf hindeuteten, dass das mediane Überleben der Vemurafenibpatienten länger als geplant sein würde; zusammen mit einer Änderung des Typ 1-Fehlers (siehe Punkt 4 unten) ergab dies eine Verminderung der Zahl der Todesfälle, die für die finale Analyse notwendig war (196 statt 468 Todesfälle; es sei angemerkt, dass die geplante Power [80%] zum Nachweis eines Behandlungseffekts noch geändert wurde). - Die Anzahl der Interimanalysen für OS wurde von zwei (bei 50% und 75%) nach eins (bei 50%) und die Methode zur Bestimmung der Wirksamkeitsgrenzen von O'Brien nach Pocock geändert. - Progressionsfreies Überleben wurde als co-primärer Endpunkt und als Teil der primären Studienziele ergänzt, da PFS bei Patienten mit metastasiertem Melanom einen klinischen Nutzen darstellt; PFS wurde somit als co-primärer Endpunkt zu OS ergänzt, um die gesammelte Evidenz eines Behandlungseffekt von Vemurafenib zu stärken; es wurde spezifiziert, dass die finale Analyse von

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>PFS zum gleichen Zeitpunkt wie die Interimanalyse des OS stattfinden würde.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Typ 1-Fehlerrate wurde von 0,025 (zweiseitig) nach 0,05 (zweiseitig) geändert, da sie nach Ansicht des Sponsors adäquat für diese Studie war; Typ 1-Fehler für die co-primären Endpunkte waren 0,045 (zweiseitig) für OS und 0,005 (zweiseitig) für PFS, um eine Typ 1-Fehlerrate von 0,05 (zweiseitig) für die Studie aufrecht erhalten zu können. - Die Möglichkeit eines Crossovers vom Dacarbazin- in den Vemurafenibarm wurde eingeräumt, falls diese von Seiten des DSMB auf Grundlage der Interimanalyse des OS empfohlen wurde. Crossover war nur unter bestimmten Bedingungen erlaubt (siehe Protokoll). <p>Nach Datenbankschluss für diesen Studienbericht wurde ein weiteres Amendment umgesetzt.</p> <p>Amendment D, umgesetzt am 16. Februar 2011:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Es wurde allen Patienten die Möglichkeit des Crossovers von der Dacarbazin-Gruppe zur Vemurafenib-Gruppe gegeben (einschließlich Patienten, die eine systemische Therapie in Folge einer progredienten Erkrankung erhielten, und solchen mit asymptomatischen Hirnmetastasen). Die Auswaschperiode betrug 14 Tage. Crossover von der Vemurafenib-Gruppe zur Dacarbazin-Gruppe wurde verboten. - Vorsichtsmaßnahmen zur Begleitmedikation wurden ergänzt hinsichtlich möglicher Arzneimittel-Wechselwirkungen mit allen Begleitmedikationen, die durch CYP450 1A2, 3A4 und 2C9 metabolisiert werden, solchen, die CYP3A4 inhibieren oder induzieren, und Medikationen und Ergänzungsstoffen, die sich auf QT-Intervallverlängerungen auswirken. - Stärkere Überwachung von EKGs und Elektrolyten, bevor mit der Behandlung mit Vemurafenib begonnen wird und während der Behandlung, um mögliche QTc-Verlängerungen zu behandeln. - Die Beurteilung und Untersuchung von molekularen Charakteristika verdächtiger Läsionen, zusätzlich zur Beurteilung von Plattenzellkarzinomen, wurden ergänzt.
4	Probanden / Patienten	Die Zielpopulation der Studie waren erwachsene Patienten (≥18 Jahre) beider Geschlechter mit histologisch gesichertem metastasiertem Melanom, die zuvor keine systemische Krebstherapie erhalten hatten und deren Melanom eine BRAF-V600 Mutation trug, die mit dem cobas [®] 4800 BRAF-V600 Mutations-Test nachgewiesen wurde.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <p>Die Patienten mussten alle der folgenden Kriterien erfüllen, um in die Studie eingeschlossen zu werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Männliche oder weibliche Patienten ≥18 Jahre 2. histologisch gesichertes metastasiertes Melanom (nicht resezierbares Stadium IIIc oder Stadium IV) gemäß

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>American Joint Committee on Cancer [AJCC]. Das nicht resezierbare Stadium IIIC musste von einem chirurgisch tätigen Onkologen bestätigt werden.</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Behandlungsnaiv, z.B. keine vorherige systemische Krebstherapie für die fortgeschrittene Erkrankung (Stadium IIIC und IV). Nur eine vorherige adjuvante Immuntherapie war erlaubt. 4. Vor Beginn der Behandlung musste eine BRAF-V600 positive Mutation (identifiziert durch den Roche cobas Test) vorliegen 5. ECOG Performance Status von 0 oder 1 6. Lebenserwartung >3 Monate 7. Mit den RECIST Kriterien (Version 1.1) nachweisbare Erkrankung vor Beginn der Behandlung 8. Erholung von großen operativen Eingriffen oder erheblichen traumatischen Verletzungen mindestens 14 Tage vor Beginn der Behandlung 9. Kutane Plattenepithelkarzinome, die bei Behandlungsbeginn identifiziert wurden, mussten operativ entfernt werden. Eine adäquate Wundheilung musste vor Studienbeginn sichergestellt sein. Eine Untersuchung der Haut bei Studienbeginn war für alle Patienten erforderlich. 10. Eine adäquate hämatologische, renale und hepatische Funktion definiert durch Laborparameter innerhalb von 28 Tagen vor Beginn der Behandlung war sicherzustellen: <ul style="list-style-type: none"> - Absolute Neutrophilenzahl (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$ - Blutplättchenzahl $\geq 100 \times 10^9/l$ - Hämoglobin $\geq 9 \text{ g/dl}$ - Serumkreatinin $\leq 1,5 \times$ obere Normgrenze (ULN) - Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) $\leq 2,5 \times$ ULN - Bilirubin $\leq 1,5 \times$ ULN (für Patienten mit Gilberts Syndrome, Bilirubin $\leq 3 \times$ ULN) - Alkalische Phosphatase $\leq 2,5 \times$ ULN ($\leq 5 \times$ ULN für Patienten mit gleichzeitigen Lebermetastasen) 11. Für prämenopausale Frauen: negativer Serum Schwangerschaftstest innerhalb von 10 Tagen vor Beginn der Behandlung; nicht-gebärfähige Frauen wurden eingeschlossen, wenn sie operativ sterilisiert oder seit ≥ 1 Jahr postmenopausal waren 12. Für Männer und gebärfähige Frauen war die Verwendung einer effektiven Methode zur Empfängnisverhütung während und bis mindestens 6 Monate nach Abschluss der Behandlung gemäß ärztlicher Anweisung in Übereinstimmung mit lokalen Anforderungen vorgeschrieben 13. Fehlen von psychischen, familiären, soziologischen oder geographischen Vorbedingungen, die eine Einhaltung des Studienprotokolls und des Follow-up Zeitplans eventuell

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>erschweren könnten; diese Vorbedingungen wurden mit den Patienten vor Studieneinschluss besprochen</p> <p>14. Vor Studienbeginn und bevor jegliche studienbezogenen Untersuchungen vorgenommen wurden, lag eine unterschriebene Einverständniserklärung vor.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <p>Patienten, die irgendwelche der folgenden Kriterien erfüllten, wurden von der Studie ausgeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aktive Läsionen des Zentralen Nervensystems (ZNS) (z.B. radiographisch instabile, symptomatische Läsionen). Patienten mit stereotaktischer Therapie oder chirurgischem Eingriff waren einschließbar, wenn sich für ≥ 3 Monate keine Krankheitsprogression im Gehirn zeigte. Die Patienten durften seit ≥ 3 Wochen keine Therapie mit Kortikosteroiden erhalten haben. Eine Radiotherapie des gesamten Gehirns war nicht gestattet, außer bei Patienten mit endgültiger Resektion oder stereotaktischer Therapie aller radiologisch feststellbaren parenchymalen Läsionen. 2. Karzinomatöse Meningitis in der Vorgeschichte 3. Regionale Infusions- oder Perfusionstherapie an den Gliedmaßen 4. Anstehende oder laufende Verabreichung von Krebstherapien, die nicht den in dieser Studie verabreichten entsprechen 5. Schwangere oder stillende Frauen 6. Refraktäre Übelkeit oder Erbrechen, Malabsorption, externer Gallenschunt oder signifikante Dünndarmresektion, welche eine adäquate Vemurafenibabsorption ausschließen würde (Patienten mussten in der Lage sein, Tabletten zu schlucken) 7. Mittleres QTc Intervall ≥ 450 Millisekunden beim Screening 8. NCI CTCAE Version 4.0 Grad 3 Blutung innerhalb der ersten 4 Wochen nach Beginn der Behandlung in der Studie 9. Eines der folgenden Ereignisse innerhalb von 6 Monaten vor Beginn der Verabreichung der Studienmedikation: Myokardinfarkt, schwere/instabile Angina, koronare/peripherer Aortenbypass, symptomatische kongestive Herzinsuffizienz, schwerwiegende Herzrhythmusstörungen, die einer medikamentösen Behandlung bedürfen, unkontrollierter Bluthochdruck, Gehirnschlag oder transitorische ischämische Attacke oder symptomatische Lungenembolie 10. Bekannte klinisch bedeutsame aktive Infektion 11. Allogene Knochenmarkstransplantation oder Organtransplantation in der Vorgeschichte 12. Andere schwere, akute oder chronische medizinische oder psychiatrische Zustände oder abnormale Laborparameter, die das mit einer Studienteilnahme oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Einnahme der Studienmedikation verbundene Risiko für den Patienten erhöhen oder die Interpretation der Studienergebnisse beeinträchtigen könnten, was den Patienten nach Urteil des Prüfarztes ungeeignet für die Teilnahme an der Studie machen würde.</p> <p>13. Frühere Malignität innerhalb der letzten 5 Jahre außer Basalzell- oder Plattenepithelkarzinome der Haut, Melanome in-situ und Zervixkarzinome in-situ (eine isolierte Erhöhung Prostata-spezifischer Antigene in Abwesenheit eines radiographischen Nachweises für metastasierten Prostatakrebs war gestattet)</p> <p>14. Frühere Behandlung mit einem BRAF Inhibitor</p> <p>15. Bekannte Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV), eine mit AIDS in Verbindung stehende Erkrankung, aktive Virushepatitis B oder C</p> <p>16. Randomisierung in diese Studie an einem anderen teilnehmenden Zentrum</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p><u>Sponsor der Studie</u> Hoffmann-La Roche, Inc.</p> <p><u>Leitender Prüfarzt</u> Paul Chapman, MD Memorial Sloan-Kettering 1275 York Avenue New York, NY 10065</p> <p><u>Unterzeichner des Sponsors</u> Somnath Sarker, Ph.D.</p> <p><u>Für die klinischen und statistischen Analysen Verantwortliche</u> Richard Lee, MD Clinical Science Leader</p> <p>Somnath Sarkar, Ph.D. Director, Biostatistics Deputy Global Head, Biostatistics Oncology</p> <p><u>Studienmanagement und Qualitätssicherung der Daten</u> - Quintiles, eine Contract Research Organization (CRO), stellte das Site Management, Datenmanagement, Monitoring und Unterstützung des Projektmanagement unter der folgenden Adresse bereit: Quintiles Limited Station House, Market Street Bracknell Berkshire, RG12 1HX United Kingdom</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																					
		<p data-bbox="730 277 1410 338">- Das Datenmanagement wurde von Quintiles unter der folgenden Adresse durchgeführt:</p> <p data-bbox="826 344 1102 450">Quintiles 6700 W. 115th Street Overland Park, KS 66211</p> <p data-bbox="730 501 906 528"><u>Studienzentren</u></p> <p data-bbox="730 539 1410 748">Die randomisierten Patienten wurden in insgesamt 104 Zentren betreut, darunter USA (22 Zentren), Deutschland (17 Zentren), UK (14 Zentren), Australien (11 Zentren), Frankreich (10 Zentren), Italien (7 Zentren), Kanada (7 Zentren), Neuseeland und Schweden (jeweils 4 Zentren), Niederlande und Israel (jeweils 3 Zentren) und die Schweiz (2 Zentren).</p> <table border="1" data-bbox="730 763 1410 1077"> <thead> <tr> <th></th> <th data-bbox="1066 775 1203 831">Dacarbazin N = 338</th> <th data-bbox="1241 775 1394 831">Vemurafenib N = 337</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="740 846 1002 875">Geographische Region</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="756 887 1007 916">Australien/ Neuseeland</td> <td data-bbox="1098 887 1203 916">38 (11%)</td> <td data-bbox="1294 887 1399 916">39 (12%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="756 927 900 956">Nordamerika</td> <td data-bbox="1098 927 1203 956">86 (25%)</td> <td data-bbox="1294 927 1399 956">86 (26%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="756 967 836 996">Andere</td> <td data-bbox="1114 967 1187 996">11 (3%)</td> <td data-bbox="1294 967 1399 996">7 (2%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="756 1008 884 1037">Westeuropa</td> <td data-bbox="1082 1008 1203 1037">203 (60%)</td> <td data-bbox="1278 1008 1399 1037">205 (61%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="756 1048 772 1077">n</td> <td data-bbox="1155 1048 1203 1077">338</td> <td data-bbox="1342 1048 1399 1077">337</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="730 1128 1134 1155"><u>Data and Safety Monitoring Board</u></p> <p data-bbox="730 1167 1410 1559">Die Daten dieser Studie wurden von einem externen Data and Safety Monitoring Board (DSMB) überwacht. Das DSMB, welches Sicherheitsdaten aus allen Vemurafenib-Studien geprüft hat, bestand aus Klinikern, die Experten im Anwendungsgebiet sind und einem Statistiker. Das DSMB hat alle verfügbaren Daten zu Sicherheit aus dieser Studie in regelmäßig festgelegten Zeitintervallen, die in der DSMB Charter festgelegt wurden, geprüft. Zusätzlich hat das DSMB für diese Studie die Ergebnisse der Interimsanalyse für das Gesamtüberleben und die präspezifizierte finale Analyse des progressionsfreien Überlebens, die zum Zeitpunkt der Interimsanalyse des Gesamtüberlebens durchgeführt wurde, geprüft.</p> <p data-bbox="730 1570 1410 1659">Im Anschluss an jede Prüfung der Daten machte das DSMB dem Sponsor Empfehlungen bezüglich der Durchführung der Studie gemäß der DSMB Charter.</p> <p data-bbox="730 1671 1410 1794">Ein unabhängiges Datenkoordinationszentrum (CEVA, eine Abteilung von Quintiles; 5827 South Miami Boulevard, Morrisville, North Carolina 27560) stellte dem DSMB die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit zur Verfügung.</p> <p data-bbox="730 1845 1066 1872"><u>BRAF-V600 Mutationsstatus</u></p> <p data-bbox="730 1883 1410 1995">Der BRAF-V600 Mutationsstatus des Tumorgewebes wurde geprüft, um die Eignung der Patienten für die Studie festzustellen. Dazu wurde der cobas[®] 4800 BRAF-V600 MutationsTest durch folgende Labore eingesetzt:</p>		Dacarbazin N = 338	Vemurafenib N = 337	Geographische Region			Australien/ Neuseeland	38 (11%)	39 (12%)	Nordamerika	86 (25%)	86 (26%)	Andere	11 (3%)	7 (2%)	Westeuropa	203 (60%)	205 (61%)	n	338	337
	Dacarbazin N = 338	Vemurafenib N = 337																					
Geographische Region																							
Australien/ Neuseeland	38 (11%)	39 (12%)																					
Nordamerika	86 (25%)	86 (26%)																					
Andere	11 (3%)	7 (2%)																					
Westeuropa	203 (60%)	205 (61%)																					
n	338	337																					

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Esoterix Clinical Trial Services, Research - Triangle Park, North Carolina; Clariant, Inc., Aliso Viejo, California; - TMD - A Quintiles Central Laboratory, Westmont, Illinois; - Targos Molecular Pathology, Kassel, Deutschland; - Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, Australien. <p>Sanger und 454 Sequenzierung wurden durchgeführt von SeqWright, Inc., Houston, Texas.</p>
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p><u>Vemurafenib</u></p> <p>Die Patienten erhielten regelmäßige orale Dosen Vemurafenib, zweimal täglich 960 mg ohne geplante Unterbrechungen. Die Patienten nahmen vier Tabletten zu je 240 mg am Morgen und am Abend (960 mg bid resultierend in einer täglichen Gesamtdosis von 1920 mg). Nach einer Nüchternphase von 8 Stunden an Tagen, an denen pharmakokinetische Werte ermittelt wurden (Tag 1 von Zyklus 1-4, 6, 8 und 10 und Tag 1 aller folgenden Zyklen) wurde Vemurafenib den Patienten als Teil der geplanten Besuche in der Klinik verabreicht; nach der Gabe hatten die Patienten eine weitere Nüchternphase von 4 Stunden. Wenn Patienten nicht in der Lage waren, die Nüchternphase morgens an Tagen einzuhalten, an denen pharmakokinetische Werte ermittelt wurden, konnten sie, wenn nötig, leichte Nahrung zu sich nehmen (z.B. Cracker, Toast, Saft und Wasser). An Tagen, an welchen die Patienten die Studienmedikation zu Hause einnahmen, war keine Nüchternphase notwendig.</p> <p><u>Dacarbazin</u></p> <p>Dacarbazin wurde intravenös in einer Dosis von 1000 mg/m² über bis zu 60 Minuten an Tag 1 alle 3 Wochen verabreicht (3 Wochen waren eine Zykluslänge). Die Verabreichung konnte bis zu 2 Tage früher oder 7 Tage später erfolgen. Für Patienten, die Dacarbazin erhielten, war keine Nüchternphase erforderlich und während der Dauer der Studie wurden von diesen Patienten keine pharmakokinetischen Proben genommen.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>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>	<p><u>Primäre Endpunkte</u></p> <p><u>Gesamtüberleben</u></p> <p>Ko-primärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie war das Gesamtüberleben, definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Tod. Alle Todesfälle wurden eingeschlossen, die Ursache war unerheblich. Bei Patienten, die zum Zeitpunkt der abschließenden Analyse am Leben waren, wurde die Zeit des Gesamtüberlebens zensiert bis zum letzten Zeitpunkt vor der Analyse, an welchem der Patient nachweislich am Leben war. Dazu wurde der Zeitpunkt des letzten Kontaktes oder der letzten Begutachtung herangezogen.</p> <p>Überlebenszeit für Patienten mit keiner</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Überlebensinformation nach Studienbeginn wurde auf das Randomisierungsdatum zensiert.</p> <p><u>Progressionsfreies Überleben</u></p> <p>Die finale Analyse des progressionsfreien Überlebens wurde zum Zeitpunkt der Interims-Wirksamkeits-Analyse für OS durchgeführt. Ko-primärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben, definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Zeitpunkt einer Krankheitsprogression (basierend auf dem Datum der Tumorbewertung) oder des Todes (durch jedwede Ursache), je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat. Der Tod eines Patienten, von dem keine Krankheitsprogression berichtet worden war, wurde als Ereignis zum Datum des Todes gewertet. Patienten, die am Leben waren und keine Krankheitsprogression aufwiesen, wurden auf den Zeitpunkt der letzten verwertbaren Tumorbeurteilung vor der abschließenden Analyse zensiert. Das progressionsfreie Überleben der Patienten, welche keine Tumorbeurteilung nach Behandlungsbeginn aufwiesen und nicht verstorben waren, wurde auf den Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <p><u>Beste Gesamtansprechrare</u></p> <p>Sekundärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie war das die beste Gesamtansprechrare (best overall response rate, BORR). Zur Bewertung der statistischen Signifikanz der besten Gesamtansprechrare wurde ein hierarchischer Ansatz verwendet. Wenn einer der ko-primären Endpunkte Gesamtüberleben oder progressionsfreies Überleben die Anforderungen an eine statistische Signifikanz erfüllte, wurde die statistische Signifikanz der besten Gesamtansprechrare auf einem 0,05-Niveau (zweiseitig) ausgewertet.</p> <p>Der beste Gesamtansprechen war definiert als vollständiges (complete response, CR) oder teilweises Tumoransprechen (partial response, PR), welches per RECIST Version 1.1 bestätigt wurde (für weitere Details zu RECIST Version 1.1 Anforderungen, siehe http://www.eortc.be/Recist/documents/RECISTGuidelines.pdf). Das beste Gesamtansprechen wurde auf Basis des bestätigten Tumoransprechens bei der nächsten Tumorbeurteilung festgelegt. Auswertbare Patienten, die diesen Kriterien nicht entsprachen, wurden als Non-Responder gewertet. Dies schloss Patienten ein, die nie die Studienmedikation Vemurafenib erhalten haben sowie behandelte Patienten, bei denen nach Behandlungsbeginn keine Tumorbeurteilung erfolgte.</p> <p><u>Dauer des Ansprechens (Duration of Response)</u></p> <p>Die Dauer des Ansprechens wurde bei den Patienten ausgewertet, die die Kriterien für das beste Gesamtansprechen erfüllten. Die Dauer des Ansprechens war definiert als Zeitpunkt des frühesten qualifizierten Ansprechens bis zu Krankheitsprogression oder Tod unabhängig von der Ursache. Bei Patienten, die nach dem qualifizierten Ansprechen am</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Leben und ohne Progression waren, wurde die Ansprechdauer auf den Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung nach dem Daten Cut-Off der Studie zensiert.</p> <p><u>Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response)</u></p> <p>Zeit bis zum Ansprechen wurde bei den Patienten ausgewertet, die die Kriterien für das beste Gesamtansprechen erfüllten. Die Zeit bis zum Ansprechen war definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum frühesten qualifizierten Ansprechen.</p> <p><u>Unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert. Die Daten zu den unerwünschten Ereignissen wurden in Häufigkeitstabellen und nach NCI-CTCAE Grade, Version 4.0 dargestellt. Ein Patient, bei dem dasselbe Ereignis mehr als einmal auftrat, wurde bei der Berechnung der Häufigkeiten nur einmal mit dem höchsten NCI-CTCAE Grad gezählt.</p> <p>Die folgenden Informationen zu Sicherheit wurden zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschte Ereignisse - Schwere unerwünschte Ereignisse - Unerwünschte Ereignisse, die besonderer Aufmerksamkeit bedurften (vordefiniert als Plattenepithelkarzinom [cuSCC]; toxische Hautreaktionen wie Ausschlag oder Lichtempfindlichkeitsreaktionen, Anstieg der Werte bei Leberfunktionstests (LFT) und Arthralgien) - Arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse - Schwere arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse - Unerwünschte Ereignisse, die mit einer Verlängerung der Repolarisation des Herzens oder Arrhythmien (definiert als Herzklopfen, Schwindelgefühl, Synkope, kardiale Arrhythmien oder plötzlicher Tod) in Verbindung standen - Unerwünschte Ereignisse, die mit Funktionsstörungen des Herzens in Verbindung standen (definiert als Myokardiopathie, verringerter linksventrikulärer Auswurfraction oder Myokardinfarkt) - Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Beendigung der Studienmedikation führten - Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Behandlungsunterbrechung oder Dosisveränderung führten - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten - Unerwünschte Ereignisse nach NCI-CTCAE Grad 3 oder höher <p>Unerwünschte Ereignisse getrennt nach Alter und Geschlecht</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Das Studienprotokoll (Amendment C) und der SAP wurden auf Behördenanregung wie folgt geändert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Der Typ I Fehler (Alpha) wurde von 0,025 (2-seitig) auf 0,05 (2-seitig) geändert

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - PFS (vorher sekundärer Endpunkt) wurde als ko-primärer Endpunkt ergänzt. - Um das Alpha-Niveau von 0,05 (2-seitig) zu erhalten und gleichzeitig beide ko-primären Endpunkte OS und PFS berücksichtigen zu können, basierte die statistische Signifikanz für OS auf einem Alpha-Niveau von 0,045 (2-seitig; nach Pocock mit Lan-DeMet spending function) und die für PFS auf einem Alpha-Niveau von 0,005 (2-seitig).
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p><u>Statistical Hypothesis and Planned Sample Size</u></p> <p>Die Fallzahlplanung sah die Randomisierung von etwa 680 Patienten im Verhältnis von 1:1 in den Vemurafenibarm (Arm A) und den Dacarbazinarm (Arm B) vor.</p> <p>Der Typ 1 Fehler (alpha) für diese Studie war 0,05 (zweiseitig). Es gab zwei ko-primäre Wirksamkeits-Endpunkte in dieser Studie: Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben. Um das Alphalevel von 0,05 (zweiseitig) bei zwei ko-primären Endpunkte zu wahren, basierte die statistische Signifikanz für den Vergleich des Gesamtüberlebens auf einem Alphalevel von 0,045 (zweiseitig) und die statistische Signifikanz für den Vergleich des progressionsfreien Überlebens auf einem Alphalevel von 0,005 (zweiseitig).</p> <p>Die statistische Hypothese keines Behandlungseffektes (Nullhypothese) gegen die Alternativhypothese, dass ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen besteht, wurde mittels zweiseitiger statistischer Tests geprüft.</p> <p>Eine Futility-Analyse war nicht geplant.</p> <p><u>Gesamtüberleben</u></p> <p>Die Fallzahlplanung sah 196 Todesfälle (100% Information) vor. Dies ermöglichte bei 80%iger Power eine Hazard Ratio von 0,65 für Tod in der Vemurafenibgruppe verglichen mit den Dacarbazinbehandelten unter folgende Annahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 0,045 Signifikanzlevel (zweiseitig) - Log-Rank Test (zweiseitig) - Medianes Gesamtüberleben von 8 Monaten in der Dacarbazin- und 12,3 Monate in der Vemurafenibgruppe - Zugang von 41 Patienten pro Monat - Interimsanalyse des Gesamtüberlebens bei einer 50% Information <p><u>Progressionsfreies Überleben</u></p> <p>Die Fallzahlplanung sah 187 PFS-Ereignisse (100% Information) vor. Dies ermöglichte bei 90%iger Power eine Hazard Ratio von 0,55 für die Vemurafenibgruppe verglichen mit den Dacarbazinbehandelten unter folgende Annahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 0,005 Signifikanzlevel (zweiseitig) - Log-Rank Test (zweiseitig)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Medianes progressionsfreies Überleben von 2,5 Monaten in der Dacarbazin- und 4,5 Monate in der Vermurafenibgruppe - Zugang von 41 Patienten pro Monat Keine Interimsanalyse für den Endpunkt „progressionsfreies Überleben“
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde in Absprache mit den Behörden festgelegt, dass: <ul style="list-style-type: none"> - Die Interim-Analyse des OS früher (bei voraussichtlich 98 für OS bzw. 187 Ereignissen für PFS) als bisher geplant durchgeführt werden sollte. Zum gleichen Zeitpunkt würde die finale Analyse des PFS erfolgen. - Sollte das DSMB (Data Safety Monitoring Board) zudem feststellen, dass die Studie beide ko-primären Endpunkte zu diesem Zeitpunkt erreicht, würde ein Crossover von Patienten des Dacarbazin-Kontrollarm zum Vemurafenib-Behandlungsarm ermöglicht werden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden nach der Methode von Pocock und Simon in einem Verhältnis von 1:1 in die Behandlungsarme der Studie randomisiert (57). Vier Stratifizierungsfaktoren wurden bei der Randomisierung zur Minimierung der Imbalancen zwischen den Behandlungsarmen berücksichtigt: geographische Region (Nordamerika, Westeuropa, Australien/Neuseeland, andere), ECOG Performance Status (0,1), Klassifikation von Lymphknotenbefall und Metastasierung (nicht resezierbares Stadium IIIC, M1a, M1b und M1c) und Laktatdehydrogenasespiegel (normal, erhöht). Bei Verwendung der Methode von Pocock und Simon wird jeder Patient unter Berücksichtigung der Gruppenbalance auf Basis zuvor randomisierter Patienten in die Behandlungsarme randomisiert. War eine Balance der Behandlungsgruppen vorhanden, wurde mit einer „fair coin“ (Wahrscheinlichkeit 0,5) randomisiert. Waren die Behandlungsgruppen nicht ausgeglichen, wurde mit einer „biased coin“ (Wahrscheinlichkeit 0,9) randomisiert, um die Imbalance zwischen den Gruppen zu minimieren.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nachdem die Tumorproben für jeden mittels des cobas [®] 4800 BRAF-V600 Mutations-Tests positiv auf die BRAF-V600 Mutation getesteten Patienten archiviert und alle anderen Einschlusskriterien erfüllt waren, wurden die Patienten in einem Verhältnis von 1:1 in die offene Behandlung mit Vemurafenib oder Dacarbazin randomisiert. Durch folgende 4 Stratifizierungsfaktoren wurde ein Ungleichgewicht zwischen den Behandlungsgruppen bei der Randomisierung minimiert <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, M1a, M1b und M1c) - Serum-LDH bei Randomisierung (normal, erhöht)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten, die in die Studie randomisiert wurden, wurden nicht ersetzt. Die Ersetzung von Studienzentren aufgrund extrem langsamer Rekrutierung oder schlechter Einhaltung des Studienprotokolls war möglich.
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	Randomisierung durchgeführt von Almac Clinical Technologies, Yardley, PA mittels eines interaktiven Spracherkennungssystems (interactive voice recognition 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?	Randomisierung durchgeführt von Almac Clinical Technologies, Yardley, PA mittels eines interaktiven Spracherkennungssystems (interactive voice recognition system (IVRS)).
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?	Da es sich um eine offene Studie handelt, gibt es keine Angaben zur Umsetzung einer Verblindung. Die Begründung für die Verwendung des offenen Studiendesigns ist, wie folgt: 1. Das offene Studiendesign wurde aufgrund der unterschiedlichen Darreichungsformen der Wirkstoffe gewählt (Vemurafenib: oral / Dacarbazin: intravenös). Die Verwendung einer double-dummy Technik zur Überwindung der eindeutigen Identifizierung der Wirkstoffe wurde für die Patienten als nicht zumutbar beurteilt. 2. Die unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile der Wirkstoffe Vemurafenib und Dacarbazin machen eine Verblindung zudem unmöglich (31). 3. Des Weiteren wurde der primäre Endpunkt „Gesamtüberleben“ als nicht verzerrungsanfällig gegenüber einem offenen Studiendesign betrachtet. Dementsprechend konnte in der Studie NO25026 (BRIM3) eines offenen Studiendesigns verwendet werden.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primäre Endpunkte Gesamtüberleben Die primäre Analyse des Gesamtüberlebens war ein Vergleich von zwei Behandlungsgruppen mittels eines unstratifizierten Log-Rank Tests (zweiseitig). Die Hazard Ratio der Mortalität für die Vemurafenibgruppe verglichen mit den Patienten der Dacarbazingruppe und das entsprechende 95% Konfidenzintervall wurden über ein Cox-Regressionsmodell berechnet. Das mediane Gesamtüberleben wurde mit der Kaplan-Meier Methode geschätzt. Das 95% Konfidenzintervall wurde nach

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet. Der Kaplan-Meier Schätzer für das 6-Monats-Gesamtüberleben und das entsprechende 95% Konfidenzintervall wurden ebenfalls berechnet.</p> <p><u>Progressionsfreies Überleben</u></p> <p>Die primäre Analyse des progressionsfreien Überlebens war ein Vergleich von zwei Behandlungsgruppen mittels eines unstratifizierten Log-Rank Tests (zweiseitig). Die Hazard Ratio der Krankheitsprogression oder der Mortalität der Vemurafenibgruppe verglichen mit den Patienten der Dacarbazin-Gruppe und das entsprechende 95% Konfidenzintervall wurden über ein Cox-Regressionsmodell berechnet. Das mediane progressionsfreie Überleben wurde mit der Kaplan-Meier Methode geschätzt. Das 95% Konfidenzintervall wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet. Der Kaplan-Meier Schätzer für das 6-Monats-Progressionsfreie Überleben und das entsprechende 95% Konfidenzintervall wurden ebenfalls berechnet.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <p><u>Beste Gesamtansprechrare</u></p> <p>Die beste Gesamtansprechrare und das zugehörige 95% Clopper-Pearson Konfidenzintervall wurden für beide Behandlungsgruppen berechnet. Des Weiteren wurde der Unterschied der besten Gesamtansprechrare zwischen den Behandlungsgruppen und das zugehörige 95% Hauck-Anderson Konfidenzintervall berechnet. Ein Vergleich der besten Gesamtansprechrare der Behandlungsgruppen erfolgte über einen Chi-Quadrat Test mit Schouten Korrektur.</p> <p><u>Ansprechdauer</u></p> <p>Da die Bestimmung dieses Endpunktes auf einer nicht-randomisierten Subgruppe von Patienten basierte, wurde keine formale Hypothesentestung durchgeführt. Die Durchführung des Log-Rank-Tests hatte nur beschreibende Funktion. Die mediane Ansprechdauer wurde mit der Kaplan-Meier Methode geschätzt. Zur Berechnung des 95% Konfidenzintervalls wurde die Methode von Brookmeyer und Crowley verwendet.</p> <p><u>Zeit bis zum Ansprechen</u></p> <p>Die „Zeit bis zum Ansprechen“ wurde mittels deskriptiver Statistik beschrieben (Median, 25% und 75% Quartile Minimum, Maximum). Für diesen Endpunkt wurde keine formale Hypothesentestung durchgeführt.</p> <p><u>Unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Patienten, die Studienmedikation (Vemurafenib oder Dacarbazin) erhalten hatten und während der Studie mindestens einmal untersucht wurden, wurden in die Analyse zur Sicherheit eingeschlossen.</p> <p>Alle Daten zur Sicherheit wurden mittels deskriptiver Statistik</p>

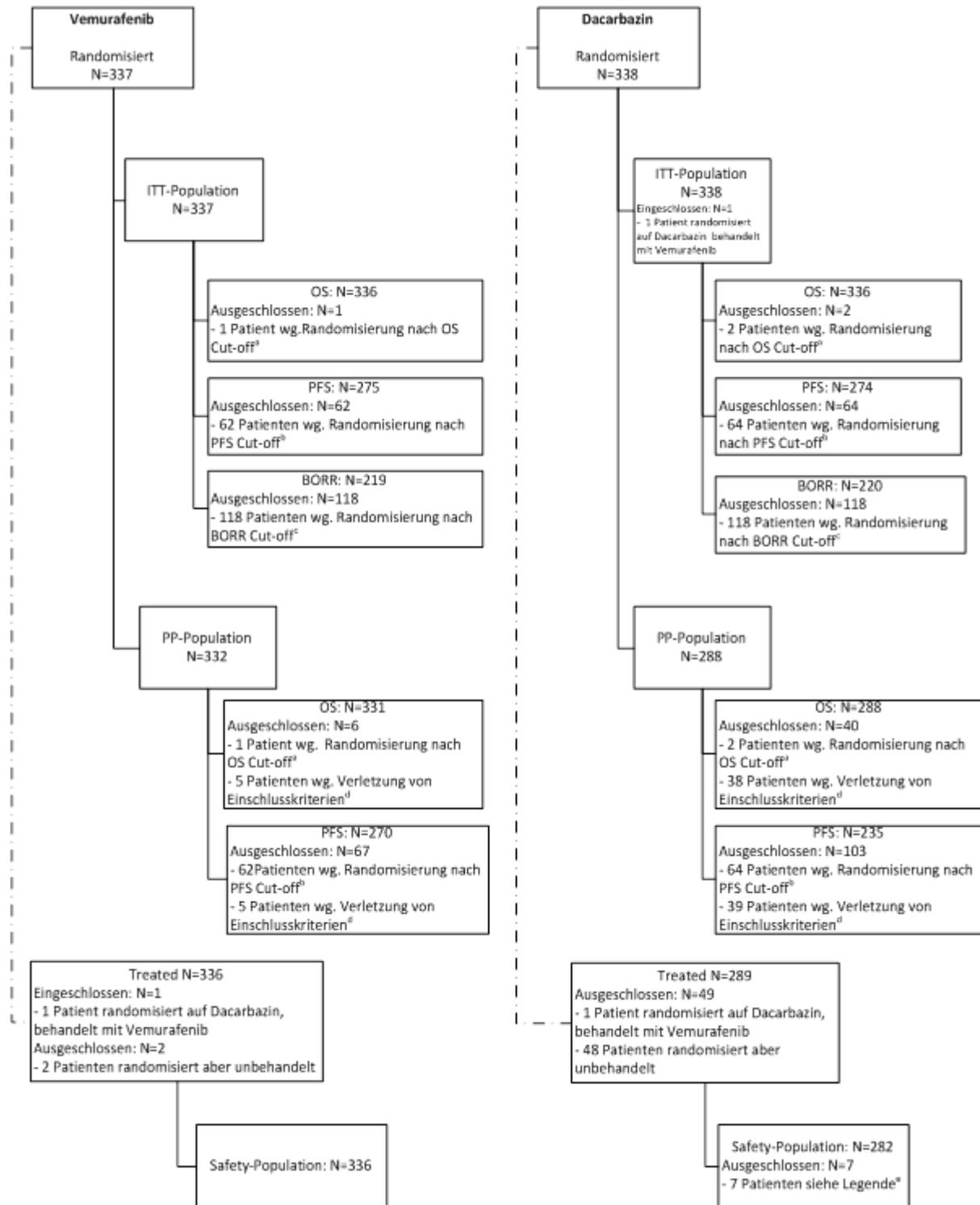
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		zusammengefasst. Die Ergebnisse wurden entsprechend der erhaltenen Behandlung zusammengefasst.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Subgruppenanalysen</u></p> <p>Zusammenfassungen inklusive Forest-Plots für “Time to Event”-Endpunkte wurden für das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben und die beste Gesamtansprechrate erstellt für Patientensubgruppen, die wie folgt definiert waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alter (in Jahren) bei Randomisierung (<65, ≥65) und (<40, 41–54, 55–64, 65–74, ≥75) - Rasse (nicht weiß, weiß) - Geschlecht (weiblich, männlich) - 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, M1a, M1b, M1c) - LDH bei Randomisierung (normal, erhöht) - Hirnmetastasen vor Behandlungsbeginn (nein, ja) - BRAF Mutationsstatus ermittelt durch Sanger Sequenzierung (V600E, Nicht-V600E) <p><u>Sensitivitätsanalysen</u></p> <p><u>Gesamtüberleben</u></p> <p>Die stratifizierten Analysen des Behandlungseffekts (Log-Rank Test und Berechnung der Hazard Ratio mittels Cox Proportional Hazard Modell) wurden mit den folgenden Stratifizierungsfaktoren durchgeführt, die vom Prüfarzt zum Zeitpunkt der Randomisierung zur Verfügung gestellt wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Klassifikation von Lymphknotenbefall und Metastasierung bei Randomisierung (nicht resezierbares Stadium IIIC, M1a, M1b, M1c) - LDH bei Randomisierung (normal, erhöht) - ECOG Performance Status bei Randomisierung (0, 1) <p><u>Progressionsfreies Überleben</u></p> <p>Die stratifizierten Analysen des Behandlungseffekts (Log-Rank Test und Berechnung der Hazard Ratio mittels Cox Proportional Hazard Modell) wurde mit den gleichen Stratifizierungsfaktoren durchgeführt wie die stratifizierten Analysen des Gesamtüberlebens.</p>
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete	<u>Vemurafenibarm:</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) n = 337 b) n = 335 c) n = 336 <u>Dacarbazinarm:</u> a) n = 338 b) n = 289 c) n = 336 Zwischen dem 4. Januar 2010 und 16. Dezember 2010 wurde insgesamt 675 Patienten randomisiert in die Studie aufgenommen: 337 Patienten in der Vemurafenibarm und 338 Patienten im Dacarbazinarm. Im Vergleich zum Vemurafenibarm nahmen mehr Patienten, die in den Dacarbazinarm randomisiert wurden, nicht an der Studie teil (2 vs. 48) bevor sie die Studienmedikation erhielten. Dies führte dazu, dass weniger Patienten im Dacarbazin- als in den Vemurafenibarm behandelt wurden (289 vs. 336). Insgesamt wurden 675 Patienten in Zentren in den USA, Deutschland, UK, Australien, Frankreich, Italien, Kanada, Neuseeland, Schweden, Niederlande, Israel und der Schweiz eingeschlossen. Damit wurden von den randomisierten Patienten 408 (60%) in Zentren in Westeuropa, 172 (25%) in Nordamerika, 77 (11%) in Australien/Neuseeland und 18 (3%) in Israel behandelt. Insgesamt wurden Patienten in 104 Zentren in die Studie randomisiert. Die Anzahl der Patienten pro Zentrum variierte zwischen 1 und 30.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Vemurafenibarm:</u> -2 Patienten: 1 Patient begann die Behandlung nicht, da der Hämoglobinwert bei Studienbeginn zu niedrig war, 1 Patient wurde fälschlicherweise randomisiert (BRAFV600 Mutation negativ) +1 Patient: Ein Patient, der in den Dacarbazinarm randomisiert wurde, erhielt fälschlicherweise Vemurafenib aufgrund eines Fehlers in 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. <u>Dacarbazinarm:</u> - 48 Patienten: 20 Patienten: Einverständnis zurückgezogen 17 Patienten: Verweigerung der Behandlung 3 Patienten: Krankheitsprogression 1 Patient: Protokollverletzung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		7 Patienten: andere Gründe: <ul style="list-style-type: none"> - 1 Patient: pulmonale Embolie - 1 Patient: Nicht geeignet aufgrund der Ausschlusskriterien - 1 Patient: klinische Verschlechterung der Zustandes - 2 Patienten: Hirnmetastasen - 2 Patienten: nicht geklärt Behandlungsstatus
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	a) Randomisierung von Januar 2010 bis Dezember 2010 b) Datenerhebung: Dezember 30, 2010 (Datum des klinischen Daten Cut-offs für den Studienbericht) Anmerkung: Nach dem DSMB Meeting vom 14. Januar 2011 war ein „Cross-over“ der Patienten vom Dacarbazin- in den Vemurafenibarm erlaubt. Die Nachbeobachtung der Patienten erfolgt weiterhin und Datenschnitte zu späteren Zeitpunkten sind vorgesehen. c) Median Follow-up: Die mediane Follow-up Zeit für den ko-primären Endpunkts „Gesamtüberleben“ war 3,75 Monate im Vemurafenibarm (von 0,3 bis 10,8) und 2,33 Monate im Dacarbazinarm (von <0,1 bis 10,3)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Bereits während der Durchführung der Phase III-Studie NO25026 (BRIM3) zeigten weitere Ergebnisse aus Phase I- und Phase II-Studien eine sehr große klinische Wirksamkeit von Vemurafenib in vorher behandelten Patienten, deren metastasierte Melanome positiv für die BRAF-V600-Mutation getestet wurden. Aufgrund dieser Daten wurden auf Empfehlung der Food and Drug Administration (FDA), maßgebliche Änderungen an der Studie vorgenommen, da ein größerer klinischer Nutzen von Vemurafenib angenommen werden konnte und um Patienten im Kontrollarm nicht unnötig Dacarbazin auszusetzen (zeitliche Abfolge siehe 4.3.1.2.1) Die Änderungen des Studienprotokolls und des Statistical Analysis Plans (SAP) wurden in Beratungsgesprächen mit der FDA und dem Committee for Human Medicinal Products (CHMP, 26. Oktober 2010) abgesprochen. Dabei wurde festgelegt, dass die Interim-Analyse des Gesamtüberlebens früher als bisher geplant durchgeführt werden sollte (bei 98 Todesfällen). Zu diesem Zeitpunkt würde die finale Analyse des progressionsfreien Überlebens erfolgen. Sollte das Data Safety Monitoring Board (DSMB) feststellen, dass die Studie beide co-primären Endpunkte zu diesem Zeitpunkt erreicht, würde Patienten des Dacarbazin-Kontrollarms die Möglichkeit gegeben, in den Vemurafenib-Behandlungsarm zu wechseln (Cross-over). Beide Behörden stimmten den Änderungen am Studienprotokoll und SAP zu. Das Protokoll (Amendment C) und der SAP wurden zum 01. November 2010 bzw. 04. November 2010 geändert. Die geplante Interim-Analyse des OS sowie die finale Analyse des PFS fanden am 14. Januar 2011 statt; Datum für den Cut-off war 30. Dezember 2010. Aufgrund der überzeugenden Ergebnisse der Interim-Analyse (ca. 63% Reduktion des

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Todes-Hazards bei Vemurafenib gegenüber Dacarbazin) empfahl das DSMB die vorzeitige Beendigung („early termination due to compelling efficacy“ der Studie (i.e. die vorzeitige Beendigung der Studie wegen außerordentlicher Wirksamkeit, siehe Fax der FDA vom 12. Oktober 2010, Seite 2109-2110 des Studienberichts Report der BRIM3 Studie)). Das DSMB empfahl des Weiteren, dass allen Patienten des Dacarbazin-Kontrollarms die Möglichkeit gegeben werden sollte, Vemurafenib zu erhalten (Cross-over). Im Folgenden wurde der Studienbericht auf Grundlage dieser Daten und des SAP vom 04. November 2011 erstellt.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.



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)

d: Die Per Protocol-Population beinhaltet alle behandelten Patienten, auf die folgende Einschlusskriterien zutrafen:

- Histologisch bestätigtes metastasiertes Melanom (operativ nicht heilbares und nicht resezierbares Stadium IIIc oder Stadium IV gemäß AJCC)
- Positiver BRAF-V600 Mutationsstatus (erhoben mit dem cobas® 4800 BRAF V600 Mutationstest)
- Keine vorherige systemische antineoplastische Therapie für diese Erkrankung
- ECOG Performance Status 0 oder 1

e: mindestens eine Studienvisite (on-study assessment), ungeplante Studienvisiten zählen als Studienvisiten in diesem Sinne. Ebenso galt die Meldung/Behandlung von unerwünschten Ereignissen als „on-study assessment“.

Tabelle 4-64 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NP22657 (BRIM2)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienziel	
2	<ul style="list-style-type: none"> • Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale • Theorien bei der Konzeption von Verhaltensinterventionen (nicht zutreffend) 	<p><u>Rationale</u></p> <p>Erste Beobachtungen der Antitumoraktivität bei Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem metastasierendem Melanom in der Verlängerungsphase einer Phase I-Studie lieferten eine überzeugende Rationale für die Durchführung weiterer klinischer Studien.</p> <p><u>Hintergrund</u></p> <p>Zur Bestätigung wurde eine Phase I-Studie (PLX06-02), bestehend aus einer Dosisescalationsphase bei mehreren Tumorarten und einer Verlängerungsphase, in die Patienten mit metastasierendem Melanom und Dickdarmkrebs aufgenommen wurden, durchgeführt.</p> <p>Alle in diese klinische Studie aufgenommenen Patienten wurden mit Hilfe des diagnostischen Begleittests cobas® 4800 BRAF-V600 Mutation selektiert, um Patienten zu identifizieren, deren Tumore BRAF-V600 Mutationen trugen.</p> <p><u>Abgeleitete klinische Studie</u></p> <p>Die Studie NP22657 (BRIM2) wurde durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Vemurafenib bei vorbehandelten Patienten mit Melanom im Stadium IV, deren Tumore positiv für die BRAF-V600E Mutation waren, genauer zu beurteilen. Da es keine Zweitlinien-Standardtherapie in dieser klinischen Situation gibt, wurde Vemurafenib als Monotherapie verabreicht. Weil präklinische Daten zeigten, dass Vemurafenib spezifisch gegen BRAF-V600E Mutation-positive Tumore (im Gegensatz zu V600-(Wildtyp-)Tumoren) wirken würde, verwendete die Studie den cobas® 4800 BRAF V600 Mutationstest als diagnostischen Begleittest, um BRAF-V600E Mutation-positive Patienten zu identifizieren, die in diese Studie aufgenommen werden konnten, sofern andere Eignungskriterien erfüllt wurden.</p> <p>Die klinische Studie NP22657 (BRIM2) umfasst die geplante Beurteilung von Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten nach dem im Prüfplan festgelegten klinischen Stichzeitraum einer mindestens 6-monatigen Nachbeobachtung für alle rekrutierten Patienten (n=132; 27. September 2010). Noch lebende Patienten werden weiterhin nachbeobachtet (Stand: Oktober 2011). Wenn</p>

		alle Patienten die Studie beendet haben, sei es aufgrund von Krankheitsprogression, der Entwicklung einer inakzeptablen Toxizität, der Rücknahme der Einwilligung oder sonstiger vorgegebener Kriterien für den Ausschluss aus der Studie, werden die Nachbeobachtungsdaten einschliesslich des Gesamtüberlebens und aktualisierte Sicherheitsbewertungen in einem nachfolgenden klinischen Studienbericht dokumentiert.
	Methoden	
3	<p>Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschliesslich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplan/ Plan zur Stichprobennahme (sampling Plan) (z. B. Städte, Kliniken, Patienten)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rekrutierungsmethode (z. B. Überweisung, Selbstauswahl), einschliesslich der Methode zur Stichprobennahme (sampling method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde • Vorgehensweise bei der Rekrutierung • „Setting“ der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden 	<p>Männliche oder weibliche Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren mit histologisch bestätigtem, die BRAF-V600E Mutation exprimierendem metastasierendem Melanom, die mindestens eine vorherige Standardtherapie ohne Erfolg beendeten, kamen für diese Studie in Frage. Die Studie NP22657 (BRIM2) wurde in 15 Zentren in 2 Ländern (12 Zentren in den USA, 3 Zentren in Australien) durchgeführt.</p> <p>Aufgrund des internationalen multizentrischen Designs mit paralleler Rekrutierung – die meisten Zentren rekrutierten über sich überschneidende Zeiträume – wurde ein(e) streng konsekutive(s) Screening und Aufnahme in die Studie angenommen.</p> <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <p>Patienten mussten alle folgenden Kriterien erfüllen, um in die Studie aufgenommen zu werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Männlich oder weiblich ≥ 18 Jahre 2. Histologisch bestätigtes metastasierendes Melanom (Stadium IV, American Joint Committee on Cancer) 3. Versagen mindestens einer vorherigen abgeschlossenen Standardtherapie (z. B. Dacarbazin, Temozolomid usw.) 4. Nachweis eines BRAF-V600 Mutation-positiven Melanoms (mit dem cobas® 4800 BRAF-V600 Mutationstest) vor der Verabreichung von Vemurafenib 5. Performance Status von 0 oder 1 nach ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 6. Messbare Erkrankung (nach RECIST Version 1.1) vor Verabreichung von Vemurafenib 7. Der Patient muss sich mindestens 14 Tage vor der ersten Dosis der Studienbehandlung von den Auswirkungen einer etwaigen grösseren Operation erholt haben 8. Adäquate hämatologische Funktion sowie Nieren- und Leberfunktion gemäss den folgenden Laborwerten, gemessen in den letzten 28 Tagen vor Beginn der Studientherapie: <ul style="list-style-type: none"> - Absolute Neutrophilenzahl $\geq 1,5 \times 10^9/l$ - Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9/l$

		<p>- Hämoglobin ≥ 9 g/dl</p> <p>- Serumcreatinin $\leq 1,5$-faches der oberen Normgrenze (ULN) oder Creatinin-Clearance >40 ml/h nach der Cockcroft-Gault-Formel</p> <p>- Aspartataminotransferase und Alaninaminotransferase $\leq 2,5$-faches der ULN (5-faches der ULN bei Patienten mit gleichzeitigen Lebermetastasen)</p> <p>- Bilirubin $\leq 1,5$-faches der ULN</p> <p>- Alkalische Phosphatase $\leq 2,5$-Faches der ULN (5-Faches der ULN bei Patienten mit gleichzeitigen Lebermetastasen)</p> <p>9. Bei prämenopausalen Frauen ein negativer Serum-Schwangerschaftstest in den letzten 10 Tagen vor Gabe von Vemurafenib; Frauen, die nicht schwanger werden konnten, wurden in die Studie aufgenommen, wenn sie chirurgisch steril oder postmenopausal seit ≥ 1 Jahr waren</p> <p>10. Bei fertilen Männern und Frauen: Verwendung einer wirksamen Methode der Empfängnisverhütung während der Behandlung und für mindestens 6 Monate nach Ende der Behandlung gemäß Anweisung ihres Arztes</p> <p>11. Fehlen etwaiger psychischer, familiärer, soziologischer oder geographischer Umstände, die der Einhaltung des Studienplans und der Nachbeobachtungstermine potenziell entgegenstehen würden; der Patient wurde vor der Aufnahme in die Studie über solche Umstände aufgeklärt</p> <p>12. Unterzeichnung der Einwilligungserklärung vor Aufnahme in die Studie und vor der Durchführung etwaiger studienbezogener Massnahmen</p> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <p>Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden aus der Studie ausgeschlossen:</p> <p>1. Aktive ZNS-Läsion. (Bei jedem Patienten wurde in den letzten 28 Tagen vor Aufnahme in die Studie ein CT/MRT des Kopfes zur Untersuchung auf ZNS-Metastasen durchgeführt. Patienten mit radiologisch stabilen, asymptomatischen Läsionen, die zuvor stereotaktisch bestrahlt wurden, oder chirurgisch entfernten Läsionen waren geeignet, sofern sie die Therapie vor ≥ 3 Monaten abgeschlossen und die Corticosteroid-Therapie ≥ 3 Wochen vor der Aufnahme in die Studie beendet hatten. Eine Strahlentherapie des gesamten Gehirns war nicht erlaubt)</p> <p>2. Vorherige grössere Operation oder erhebliche traumatische Verletzung, von der sich der Patient bis mindestens 2 Wochen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung noch nicht vollständig erholt hatte,</p>
--	--	---

		<p>oder voraussichtliche Notwendigkeit einer grösseren Operation während der Studienbehandlung</p> <p>3. Frühere oder bekannte karzinomatöse Meningitis</p> <p>4. Vorgesehene oder aktuelle Verabreichung anderer als der in dieser Studie verabreichten Krebstherapien</p> <p>5. Schwangere oder stillende Frauen</p> <p>6. Vorherige Behandlung mit einem BRAF-Inhibitor (Sorafenib erlaubt) oder einem MEK-Inhibitor</p> <p>7. Refraktäre Übelkeit und Erbrechen, Malabsorption, äussere Gallenfistel oder erhebliche Darmresektion, die eine adäquate Resorption ausschließen würde (Patienten mussten in der Lage sein, Tabletten zu schlucken)</p> <p>8. Mittleres korrigiertes QT-(QTc-)Intervall ≥ 450 ms zu Studienbeginn</p> <p>9. Blutung des Schweregrades 3 gemäss NCI CTCAE Version 4.0 in den letzten 4 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung</p> <p>10. Eines der folgenden Ereignisse in den letzten 6 Monaten vor Verabreichung der Studienmedikation: Myokardinfarkt, schwere/instabile Angina pectoris, koronare/periphere arterielle Bypassoperation, symptomatische kongestive Herzinsuffizienz, Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke oder Lungenembolie</p> <p>11. Bestehende Herzrhythmusstörungen \geq Grad 2 (NCI CTCAE Version 4.0)</p> <p>12. Unkontrollierte Hypertonie ($>150/100$ mmHg) trotz optimaler medikamentöser Therapie</p> <p>13. Vorbestehende Schilddrüsenanomalie mit Schilddrüsenfunktion, die mit Medikamenten nicht im normalen Bereich gehalten werden konnte</p> <p>14. Bekannte, klinisch relevante, aktive Infektion</p> <p>15. Frühere allogene Knochenmarktransplantation oder Organtransplantation</p> <p>16. Behandlung mit Arzneimitteln mit dysrhythmischem Potenzial wie Terfenadin, Chinidin, Procainamid, Diisopyramid, Sotalol, Probuco, Bepidil, Haloperidol, Risperidon und/oder Indapamid</p> <p>17. Andere schwere akute oder chronische internistische oder psychiatrische Erkrankung oder Laborwertveränderung, die das mit der Studienteilnahme oder mit der Verabreichung der Studienmedikation verbundene Risiko erhöht oder die Interpretation der Studienergebnisse beeinträchtigt hätten, so dass die Aufnahme des Patienten in die Studie nach Ermessen des Prüfarztes unangebracht gewesen wäre</p> <p>18. Frühere Krebserkrankung, ausser Basalzellkarzinom oder Plattenepithelkarzinom der Haut, Carcinoma in situ der Cervix, kurativ behandelte Krebserkrankung, von der der Patient aktuell krankheitsfrei war, oder Krebserkrankung, von der der Patient seit mindestens 5 Jahren ununterbrochen krankheitsfrei war (ein isolierter Anstieg des prostataspezifischen Antigens bei fehlendem</p>
--	--	--

		<p>Prostatakarzinom war zulässig)</p> <p>19. Bekannte Infektionskrankheit einschliesslich Positivität für das humane Immunschwächevirus (HIV) oder durch das erworbene Immunschwachesyndrom bedingte Erkrankung, Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) oder dem Hepatitis-C-Virus (HCV)</p> <p>20. Prüfbehandlung in den letzten 4 Wochen vor Beginn der Einnahme der Studienmedikation</p>
4	<p>• Details der vorgesehenen Interventionen für jede Studiensituation und wie und wann sie verabreicht wurden, und zwar einschliesslich:</p> <p>Inhalt: was wurde gegeben? Verabreichungsmethode: wie wurde der Inhalt gegeben? Verabreichungseinheit: wie wurden die Patienten während der Verabreichung eingeteilt? Verabreicher: wer verabreichte die Intervention? Umfeld: wo wurde die Intervention verabreicht? Expositionsmenge und -dauer: wie viele Sitzungen oder Episoden oder Ereignisse sollten verabreicht werden? Wie lange sollten sie dauern? Zeitspanne: wie lange sollte die Verabreichung der Intervention bei jeder Einheit dauern? Aktivitäten zur Erhöhung der Compliance oder Adhärenz (z.B. Anreize)</p>	<p><u>Studiendauer</u></p> <p>Studiendaten: 30. September 2009 bis 27. September 2010 (Klinischer Stichtag)</p> <p>Die in die Studie aufgenommenen Patienten erhielten kontinuierlich oral verabreichtes Vemurafenib 960 mg b.i.d. bis zur Krankheitsprogression, inakzeptablen Toxizität, Rücknahme der Einwilligung oder anderen vom Prüfarzt festgestellten Gründen für die Beendigung der Therapie.</p> <p><u>Rationale für die Wahl der Dosierung</u></p> <p>Die Wahl der in dieser Studie verwendeten Dosis basierte in erster Linie auf der klinischen Wirksamkeit, die bei der maximalen verträglichen Dosis (MTD) von 960 mg b.i.d. in der Dosisescalationsphase der Phase I-Studie mit steigender Mehrfachdosis beobachtet wurde.</p> <p>Versäumte oder verspätete Dosen von Vemurafenib (>4 Stunden nach der normalen Verabreichungszeit) wurden ausgelassen und nicht als doppelte Dosis bei der nächsten Verabreichung nachgeholt. Versäumte Dosen wurden in das Patiententagebuch eingetragen.</p> <p>Wenn eine Dosisreduktion erforderlich war (z.B. zur Beherrschung von symptomatischen unerwünschten Arzneimittelreaktionen wie Athralgie, Abgeschlagenheit, Ausschlag), wurde eine Reduktion in Schritten von 240 mg b.i.d. entsprechend der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit empfohlen. Eine Dosissteigerung nach der Dosisreduktion wurde im Allgemeinen nicht empfohlen, es sei denn, Roche stimmte zu, dass besondere Umstände gegeben waren, z.B. eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für einen klinischen Nutzen und keine spezifischen Sicherheitsbedenken. Dosiserhöhungen über 960 mg b.i.d. waren nicht zulässig.</p> <p>Bei arzneimittelbedingten Toxizitäten des Grades 1 und erträglichen Toxizitäten des Grades 2 konnten die Patienten mit der vollen Dosis von Vemurafenib weiterbehandelt werden. Bei unerträglichen arzneimittelbedingten Toxizitäten des Grades 2 oder</p>

		<p>Toxizitäten des Grades 3 wurde die Gabe von Vemurafenib unterbrochen, bis die Toxizität mindestens auf den Grad 1 abgeklungen war, und anschließend waren Dosisreduktionen in Schritten von 240 mg erforderlich. Wenn arzneimittelbedingte Toxizitäten des Grades 2 (unerträglich) oder des Grades 3 trotz zweier Dosisreduktionen ein drittes Mal auftraten, wurde das Absetzen von Vemurafenib empfohlen. Bei Patienten, bei denen sich cuSCC (als arzneimittelbedingte schwere unerwünschte Ereignisse des Schweregrades 3 betrachtet) entwickelten, war keine Unterbrechung/Änderung der Dosis von Vemurafenib erforderlich.</p> <p>Bei Toxizitäten des Grades 4 beendeten oder unterbrachen die Patienten die Studienbehandlung, bis die Toxizität mindestens auf den Grad 1 abgeklungen war, und die Wiedereinleitung der Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte mit einer Dosisreduktion von 50%. Beim zweiten Auftreten einer Toxizität des Grades 4 wurde das endgültige Absetzen von Vemurafenib empfohlen.</p> <p><u>Arzneimittelverabreichung</u></p> <p>Beginnend am Tag 1 der Studienbehandlungsphase erhielten die Patienten kontinuierlich orale Dosen von Vemurafenib 960 mg b.i.d. ohne geplante Dosisunterbrechung. Die Patienten nahmen morgens und abends je vier 240-mg-Tabletten ein (960 mg b.i.d., Gesamttagesdosis von 1920 mg). An den PK-Probenentnahmetagen (Tag 1 und 15 des Zyklus 1 und Tag 1 aller folgenden Zyklen) wurde Vemurafenib den Patienten nach 8-stündiger Nüchternheit während der Studienvisite in der Klinik verabreicht. Nach der Einnahme blieben die Patienten weitere 4 Stunden nüchtern.</p> <p>An Tagen, an denen die Studienmedikation ausserhalb des Studienzentrums eingenommen wurde, trugen die Patienten das Datum und die Uhrzeit der Einnahme der Studienmedikation in ein Einnahmetagebuch ein, und diese Daten und Uhrzeiten wurden dann von den Studienkoordinatoren in den eCRF eingetragen.</p> <p>Die Patienten wurden angewiesen, erst dann eine neues Behältnis ihres Vorrats an Studienmedikation zu öffnen, wenn das angefangene Behältnis leer war, und die gesamte Studienmedikation (d.h. volle, angebrochene und leere Behältnisse) zur Kontrolle zu allen Zentrumsvisiten mitzubringen.</p> <p><u>Bilanzierung der Studienmedikation und Compliance</u></p>
--	--	---

		<p>Die Bilanzierung der Studienmedikation und die Kontrolle der Compliance der Patienten erfolgten durch eine adäquate Buchführung über die ausgegebene Studienmedikation. Der Prüfarzt war dafür verantwortlich, dass die Einnahme gemäss dem Prüfplan erfolgte.</p> <p>Um die Compliance mit der Studienbehandlung sicherzustellen, erfolgte jegliche Verabreichung der Studienmedikation unter ärztlicher Aufsicht.</p>
5	<ul style="list-style-type: none"> Spezifische Studienziele und Hypothesen 	<p><u>Primäres Studienziel</u></p> <p>Das primäre Ziel dieser Studie war die Beurteilung der Wirksamkeit von Vemurafenib bei vorbehandelten Patienten mit metastasierendem BRAF-V600 Mutation-positivem Melanom, gemessen an der besten Gesamtansprechrage (best overall response rate, BORR), die von einem unabhängigen Überprüfungs-gremium (IRC) nach den RECIST-Kriterien Version 1.1 für das metastasierende Melanom bewertet wurde.</p> <p><u>Sekundäre Studienziele</u></p> <p>Die sekundären Ziele waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der vom Prüfarzt bewerteten besten Gesamtansprechrage • Beurteilung der von einem unabhängigen Prüfkomitee (independent review committee, IRC) bewerteten Ansprechdauer • Beurteilung des von einem unabhängigen Prüfkomitee bewerteten progressionsfreien Überleben • Beurteilung der von einem unabhängigen Prüfkomitee bewerteten Zeit bis zum Ansprechen (time to response, TTR) • Beurteilung der körperlichen Symptombesserung (physical symptoms - improvement outcomes, PIO) • Beurteilung des Gesamtüberlebens (overall, survival, OS) • Beurteilung des Verträglichkeits- und Toxizitäts(Sicherheits-)profils von Vemurafenib gemäss den National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) Version 4.0 • Validierung des cobas® 4800 BRAF-V600 Mutationstests für den Nachweis der BRAF-V600E Mutation in DNS aus formalinfixiertem, paraffineingebettetem Melanomgewebe • Genauere Charakterisierung des pharmakokinetischen (PK) Profils von Vemurafenib • Untersuchung der Wirkung von Vemurafenib auf das QT-Intervall und Korrelation der Vemurafenib-Exposition mit diesen elektrokardiografischen (EKG) Parametern

		<p><u>Explorative Ziele</u></p> <p>Die explorativen Ziele waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der vom Prüfarzt bewerteten Ansprechdauer • Beurteilung der von einem unabhängigen Prüfkomitee bewerteten PFS-Rate nach 6 Monaten • Erforschung der Gesamtlebensqualität (QOL) mit Hilfe der Skala „Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma (FACT-M)“ Version 4 • Beurteilung des klinischen Ansprechens auf Vemurafenib von Melanomen, die bestimmte Nicht-V600E Mutationen (V600K und V600D) im Codon 600 des BRAF-Gens tragen und retrospektiv durch Sanger-Sequenzierung identifiziert wurden • Beurteilung potenzieller pharmakodynamischer Biomarker sowie Biomarker zur Krankheitsüberwachung in Serum-, Plasma- und Vollblutproben • Beurteilung von Biomarkern, die für Folgendes relevant sind: <ul style="list-style-type: none"> - Ansprechrate auf Vemurafenib - Erworbene Resistenz gegen Vemurafenib - Pharmakodynamische Wirkungen von Vemurafenib - Beurteilung der molekularen Merkmale von Plattenepithelkarzinomen (SCC), die bei mit Vemurafenib behandelten Patienten beobachtet werden
6	<ul style="list-style-type: none"> • Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen • Methoden zur Datenerhebung und Methoden zur Verbesserung der Qualität von Messungen • Informationen über validierte Instrumente wie z. B. psychometrische und biometrische Eigenschaften von Selbsterhebungsinstrumenten 	<p><u>Primäre Wirksamkeitsvariable</u></p> <p>Die primäre Wirksamkeitsvariable war die beste Gesamtansprechrate auf der Basis des von einem unabhängigen Prüfkomitee nach den RECIST-1.1-Kriterien beurteilten Ansprechens. Die beste Gesamtansprechrate war definiert als die Anzahl der Patienten, deren bestes objektives Ansprechen ein komplettes (complete response, CR) oder teilweises (partial response, PR) Ansprechen war, dividiert durch die Gesamtzahl der Intent-to-treat-(ITT-)Patienten. Die primäre Analyse wurde durchgeführt, als alle behandelten Patienten für mindestens 6 Monate, nachdem der letzte rekrutierte Patient die erste Dosis der Studienmedikation erhalten hatte, nachbeobachtet wurden. Um den Status PR oder CR zuzuweisen, wurden die Veränderungen der Tumormessungen durch Wiederholungsmessungen bestätigt, die sequenziell und nicht weniger als 4 Wochen nach der erstmaligen Erfüllung der Ansprechkriterien durchgeführt wurden. Patienten, die die Studienbehandlung erhielten, sich jedoch nach Studienbeginn keiner Tumoruntersuchung mehr unterzogen, wurden als Non-Responder gewertet.</p>

		<p><u>Sekundäre Wirksamkeitsvariable</u></p> <p>Sekundäre Wirksamkeitsvariablen waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Ansprechdauer gemäss der Bewertung durch ein unabhängiges Prüfkomitee war nur für die Patienten, deren bestes Gesamtansprechen CR oder PR war, definiert als das Zeitintervall zwischen dem Datum des frühesten qualifizierenden Ansprechens und dem Datum der Krankheitsprogression (PD) oder des Todes jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat. Wenn eine PR-Gesamtbewertung vor der Bestätigung des CR erfolgte, wurde die Zeit angegeben, während der das beste CR-Gesamtansprechen gezeigt wurde. Bei Patienten, die nach dem qualifizierenden Ansprechen ohne Progression lebten, wurde die Ansprechdauer am Datum der letzten auswertbaren Tumoruntersuchung vor dem Datenstichdatum zensiert. Die Ansprechdauer gemäss IRC-Bewertung wurde als wichtigste sekundäre Variable betrachtet. - die beste Gesamtansprechrage gemäss Prüfarztbewertung war wie die primäre Wirksamkeitsvariable definiert, basierte jedoch auf den Bewertungen des Ansprechens durch den Prüfarzt. - die Zeit bis zum Ansprechen gemäss der Bewertung durch ein unabhängiges Prüfkomitee war definiert als das Intervall zwischen dem Datum der ersten Behandlung und dem Datum der ersten Dokumentation des vom unabhängigen Prüfkomitee bestätigten CR oder PR (je nachdem, was zuerst eintrat). - das progressionsfreie Überleben gemäss der Bewertung durch ein unabhängiges Prüfkomitee war definiert als das Zeitintervall zwischen dem Datum der ersten Behandlung mit Vemurafenib und dem Datum der Progression oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat. Der Status des objektiven Ansprechens der Patienten wurde durch Beurteilung von Ziel- und Nichtzielläsionen bestimmt. Todesfälle bei Patienten, für die keine Krankheitsprogression berichtet wurde, wurden als PFS-Ereignis am Todesdatum betrachtet. Patienten, die weder eine Progression zeigten noch verstarben, wurden am Datum der letzten auswertbaren Tumoruntersuchung vor dem Datenstichdatum zensiert. - das Gesamtüberleben war definiert als die Zeit ab dem Datum der ersten Behandlung mit Vemurafenib bis zum Datum des Todes, unabhängig von der Todesursache. Bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse lebten, wurde das OS am letzten Datum vor dem Stichdatum, an dem bekannt war, dass der Patient lebte, zensiert. - Messung physischer Symptome: Ausgewählte Messgrößen zur Veränderung des physischen Zustandes wurden für alle Patienten erhoben und zu Studienbeginn sowie während der Behandlung mit Vemurafenib
--	--	---

		<p>beurteilt. Die folgenden drei Parameter wurden prospektiv gemessen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Verbesserung der Sauerstoffsättigung, definiert als klinisch bedeutsame Zunahme der Sauerstoffsättigung (von einem Ausgangswert von <95% bis \geq95% Sättigung, gemessen mit Pulsoximeter) 2. Verringerte Gesamtdosis und Häufigkeit der Anwendung von Opioidanalgetika verglichen mit den Ausgangswerten 3. Verbesserung des Allgemeinzustandes gemäss der Beurteilung auf der 7-Punkte-Skala der Physician's Assessment of Global Performance verglichen mit den Ausgangswerten <p><i>FACT-M</i></p> <p>Die Lebensqualität wurde mit der FACT-M-Subskala (Version 4), einem Fragebogen zur Patientenselbstbeurteilung des Therapieergebnisses, gemessen, um die potenzielle Wirkung der Behandlung mit Vemurafenib zu untersuchen. Der Punktwert der FACT-M-Subskala besteht aus 16 Fragen, die den Melanom-Punktwert ergeben (acht Fragen zu Melanom-Operationen wurden für diese Studie ausgeschlossen, weshalb der FACT-M-Gesamtscore nicht berechnet werden kann). Zusätzlich gibt es vier Subskalen zur allgemeinen Gesundheit, die jeweils einen eigenen Score ergeben und aus sechs bis sieben Fragen bestehen: körperliches Wohlbefinden (PWB), soziales Wohlbefinden (SWB), emotionales Wohlbefinden (EWB) und funktionales Wohlbefinden (FWB). Die Antworten auf die Fragen danach, wie oft ein Patient eine bestimmte krankheitsbedingte Erfahrung macht, erhalten Punktwerte von 0 bis 4, und ein höherer Gesamtpunktwert zeigt eine bessere Lebensqualität an.</p> <p>Der FACT-M-Fragebogen wurde am Tag 1/Zyklus 1 (vor der Dosisgabe), am Tag 1 der Zyklen 2, 3, 4, 6, 9, 12 und 30 Tage nach dokumentierter Krankheitsprogression angewendet. Um eine Verzerrung der Patientenantworten durch vorherige Kenntnis des Krankheitszustandes oder anderer medizinischer Ergebnisse auszuschliessen, wurde der FACT-M-Fragebogen bei den geplanten Visiten der Patienten angewendet, bevor die Patienten über den Krankheitszustand informiert wurden und bevor sonstige Untersuchungen durchgeführt, die Behandlung verabreicht oder der Arzt/Prüfarzt konsultiert wurde. Der Prüfarzt oder der Studienkoordinator überprüfte den ausgefüllten Fragebogen sofort, um sicherzustellen, dass er korrekt ausgefüllt wurde.</p> <p>Der FACT stellt derzeit das Standardinstrument im amerikanischen Sprachraum dar. Die Anwendung ist allerdings aufgrund der kulturell verankerten Item-Selektion nur begrenzt möglich. Der FACT bietet den</p>
--	--	--

		<p>Vorteil der größten Sammlung spezifischer Module, deren Reliabilität allerdings für den deutschen Sprachraum nur teilweise getestet worden ist.</p> <p><i>Visuelle Analogskala</i> Die visuelle Analogskala (VAS) wurde zur Messung der Schmerzintensität während der Studie am Tag 1/Zyklus 1 (vor der Dosisgabe), am Tag 1 der Zyklen 2, 3, 4, 6, 9, 12 und einen Monat nach dokumentierter Krankheitsprogression angewendet. Die VAS wurde angewendet, nachdem der Patient den FACT-M-Fragebogen ausfüllte und bevor der Patient über den Krankheitszustand informiert wurde und bevor sonstige Untersuchungen durchgeführt, die Behandlung verabreicht oder der Arzt/Prüfarzt konsultiert wurde. Der Patient wurde gebeten, auf einer 10-cm-Linie seine Schmerzintensität an diesem Tag anzugeben. Der Anfang der Linie (0) bedeutete keine Schmerzen und das Ende der Linie (10) maximale Schmerzen. Der Prüfarzt oder der Studienkoordinator überprüfte den Fragebogen nach dem Ausfüllen sofort, um sicherzustellen, dass er korrekt ausgefüllt wurde.</p>
7	<ul style="list-style-type: none"> Wie die Stichprobengröße bestimmt wurde und, falls zutreffend, Erläuterung etwaiger Zwischenanalysen und Abbruchregeln 	<p><u>Stichprobengröße</u></p> <p>Es war geplant, etwa 90 Patienten zu rekrutieren, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Vemurafenib zu beurteilen. Die Berechnung der Stichprobengröße ging davon aus, dass 10% der Patienten sich nicht für die ITT-Population eignen würden. Die Stichprobengröße von 80 ITT-auswertbaren Patienten wurde gewählt, um zu zeigen, dass wenn die beste Gesamtansprechrate 30% betrug, die untere Grenze des exakten 95%-Konfidenzintervalls (KI, zweiseitig) für die Gesamtansprechrate mindestens 20% betrug. Wenn zum Beispiel 24 Patienten auf die Behandlung ansprachen (d.h., beobachtete Gesamtansprechrate = 30%), wäre das 95%-Konfidenzintervall 20% bis 41% betragen.</p>
8	<ul style="list-style-type: none"> Zuweisungseinheit (die Einheit, die der Studienbedingung zugewiesen wird, wie z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) Methode der Zuweisung von Einheiten zu Studienbedingungen, einschliesslich Details über etwaige Restriktion (z.B. Blockbildung, Stratifikation, Minimierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z.B. Matching) 	<p><u>Zuweisungseinheit</u></p> <p>Patienten nach erfolgreichem Screening (BRAF-positiv) und Erfüllung von Eignungskriterien.</p> <p>Aufgrund des internationalen multizentrischen Designs mit paralleler Rekrutierung – die meisten Zentren rekrutierten über sich überschneidende Zeiträume – wurde ein(e) streng konsekutive(s) Screening und Aufnahme in die Studie angenommen.</p> <p>Da es sich um eine offene, einarmige Studie handelte, wurde jeder Patient mit Vemurafenib behandelt.</p>

9	<ul style="list-style-type: none"> • Unabhängig davon, ob sie Teilnehmer waren: Wurden diejenigen, die die Interventionen durchführten, und diejenigen, die die Ergebnisse beurteilten, gegenüber der Zuweisung der Studienbedingung verblindet? Wenn dies der Fall ist, Erklärung, wie die Verblindung erfolgte und wie sie bewertet wurde 	<p>Weder Studienteilnehmer noch Prüfarzte waren gegenüber der Behandlung verblindet, da es sich um eine offene Studie handelte.</p> <p>Die beste Gesamtansprechrate und das progressionsfreie Überleben wurden verblindet von einem unabhängigen Überprüfungs-gremium (IRC) bewertet.</p>
10	<ul style="list-style-type: none"> • Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) • Wenn sich die Analyseneinheit von der Zuweisungseinheit unterscheidet, ist die verwendete Analysenmethode anzugeben, die dies berücksichtigt (z.B. Adjustierung der Standardfehlerschätzungen um den Designeffekt oder durch Verwendung einer Multilevel-Analyse) 	<p><u>Bezeichnung der kleinsten Einheit</u></p> <p>Patient</p>
11	<ul style="list-style-type: none"> • Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primäre(n) Wirksamkeitsvariable(n), einschliesslich komplexer Methoden für korrelierte Daten • Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z.B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen • Methoden zur Imputation fehlender Daten, falls verwendet • Verwendete statistische Software oder Programme 	<p><u>Primäre Wirksamkeitsanalyse</u></p> <p>Für die primäre Analyse wurde die beste Gesamtansprechrate (BORR) gemäss Bewertung durch ein unabhängiges Prüfkomitee, ein Punktschätzer der besten Gesamtansprechrate und das 95%-KI bestimmt (das 95%-KI wurde mit der Clopper-Pearson-Methode berechnet). Zusätzlich zur BORR-Analyse wurde das beste Gesamtansprechen (best overall response, BOR) nach den vier RECIST-1.1-Kategorien zusammengefasst: CR, PR, stabile Erkrankung (stable disease, SD) und Krankheitsprogression (progressive disease, PD). Die Zusammenfassung beinhaltet auch eine Kategorie für nicht auswertbare Patienten gemäss Bewertung durch ein unabhängiges Prüfkomitee. Die beste Gesamtansprechrate gemäss Bewertung durch ein unabhängiges Prüfkomitee wurde ebenfalls für die Per Protocol-Population berechnet (einschließlich der Berechnung des zugehörigen exakten 95%-KI (zweiseitig) mit der Clopper-Pearson-Methode).</p> <p><u>Sekundäre Wirksamkeitsanalysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Die beste Gesamtansprechrate gemäß den Bewertungen des Prüfarztes wurde unter Berechnung des zugehörigen exakten 95%-KI (zweiseitig) mit der Clopper-Pearson-Methode zusammengefasst. - Die Ansprechdauer gemäss Bewertung durch ein unabhängiges Prüfkomitee, das PFS gemäss Bewertung durch ein unabhängiges Prüfkomitee und das Gesamtüberleben wurden mit der Kaplan-Meier-Methode

		<p>geschätzt, und das 95%-KI für die mediane Zeit wurde mit der Methode nach Brookmeyer und Crowley berechnet.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Ansprechdauer wurde ebenfalls mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt, und das 95%-KI für die mediane Zeit wurde mit der Methode nach Brookmeyer und Crowley in der PP-Population berechnet, um die Robustheit des Behandlungseffektes zu beurteilen. Wenn eine geplante Untersuchung unmittelbar vor der Krankheitsprogression fehlte (einschliesslich der Feststellung der Nichtauswertbarkeit durch das unabhängige Prüfkomitee), wurde das Datum der letzten auswertbaren Tumoruntersuchung als das Datum der Progression verwendet. Als Sensitivitätsanalyse wurde diese modifizierte Variable mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt, und das 95%-KI für die mediane Zeit wurde mit der Methode nach Brookmeyer und Crowley berechnet. - Die Zeit bis zum Ansprechen gemäss Bewertung durch ein unabhängiges Prüfkomitee wurde bei Patienten bestem Gesamtansprechen (CR oder PR) mittels deskriptiver Statistik (Median, 25%- und 75%-Quartil, Minimum-Maximum) zusammengefasst. Die durch Bewertung des unabhängigen Prüfkomitees bestimmte beste Gesamtansprechrates wurde auch in den folgenden Subgruppen untersucht, indem mit der Clopper-Pearson-Methode exakte zweiseitige 95%-KI berechnet wurden, wobei die Interpretation der Ergebnisse von der Stichprobengrösse in jeder Subgruppe abhängig war: <ul style="list-style-type: none"> - Geschlecht (weiblich, männlich) - Alter (≤ 65, > 65) - Ethnische Zugehörigkeit - LDH (normal, $1,5 \times \text{ULN}$ und $> 1,5 \times \text{ULN}$) - ECOG Performance Status (0 vs. 1) - Klassifikation von Lymphknotenbefall und Metastasierung zum Diagnosezeitpunkt (M1a, M1b, M1c) - Metastasenlokalisationen (< 3, ≥ 3) - Vortherapien (< 2, ≥ 2) - Gehirnmetastasen (ja, nein) - Zeit seit der Diagnose der Metastasierung - Histologische Subtypen (superfiziell spreitend, nodulär, Lentigo maligna, akrolentiginös)
--	--	---

		<p>- Vorherige IL-2-Therapie (ja, nein)</p> <p>- Vorherige Ipilimumab- oder Tremelimumab-Therapie (ja, nein)</p> <p>Die Variablen der Besserung der körperlichen Symptome wurden unter Berechnung der 95%-KI mit der Clopper-Pearson-Methode zusammengefasst. Die Besserung des Allgemeinzustandes wurde anhand des prozentualen Anteils der Patienten, die eine Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert auf der 7-Punkte-Bewertungsskala zeigten, beurteilt.</p> <p>Der Beschäftigungsstatus der Patients und die versäumten Arbeitstage seit der letzten Visite wurden bei jeder Visite nach Studienbeginn deskriptiv zusammengefasst.</p> <p>Die Bewertung des Ansprechens gemäß unabhängigem Prüfkomitee und Prüfarzten wurde verglichen. Die Übereinstimmung in den Bewertungen des Ansprechens wurde als übereinstimmende Anzahlen und Prozentsätze der Responder (CR oder PR als bestes Gesamtansprechen) und der Non-Responder angegeben. Die Nichtübereinstimmung in den Bewertungen des Ansprechens wurde als die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten angegeben, deren bestes Gesamtansprechen vom unabhängigem Prüfkomitee und den Prüfarzten unterschiedlich bewertet wurde. Wenn eine dieser Bewertungen fehlte, wurde sie als Nichtübereinstimmung gewertet.</p> <p><u>Explorative Wirksamkeitsanalysen</u></p> <p>Die Ansprechdauer gemäss der Bewertung des Prüfarztes wurde mit der Kaplan-Meier-Methode beurteilt, und das 95%-KI für die mediane Zeit wurde mit der Methode nach Brookmeyer und Crowley berechnet. Die PFS-Rate nach 6 Monaten gemäss der Bewertung durch ein unabhängiges Prüfkomitee wurde mit der Kaplan-Meier-Methode geschätzt, und das beste Gesamtansprechen sowie die Ansprechdauer gemäss Bewertung durch ein unabhängiges Prüfkomitee wurden auch für die BRAF-V600E Mutation-positive Population geschätzt, um die Behandlungseffekte bei diesen Patienten zu beurteilen. Das beste Gesamtansprechen, Progressionsdatum, Ansprechdatum und Ansprechdauer wurden für jeden Patienten in der Population ohne BRAF-V600E Mutation geschätzt, um den Behandlungseffekt in dieser Subgruppe zu untersuchen.</p> <p><u>Analyse des FACT-M-Scores</u></p>
--	--	---

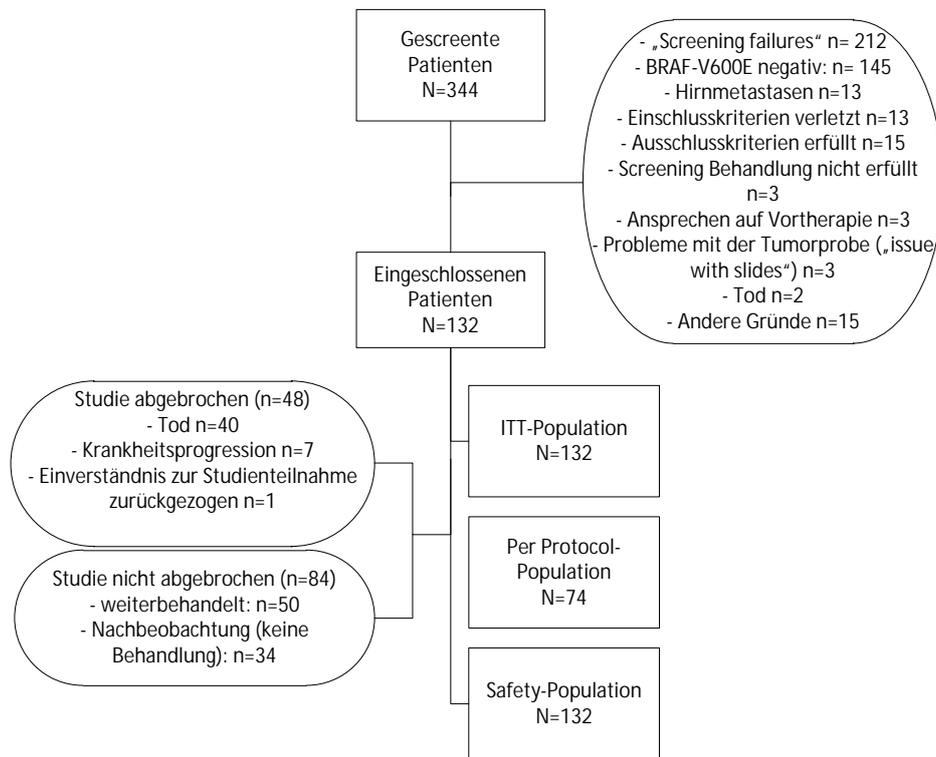
		<p>Die Antworten auf dem FACT-M-Fragebogen wurden für die ITT-Population zu jedem nominellen Untersuchungszeitpunkt deskriptiv zusammengefasst (n, Mittelwert, Standardabweichung, Median, 95%-KI). Die Ausgangspunktwerte und die Veränderung gegenüber den Ausgangspunktwerten werden angegeben. Es erfolgte keine Imputation von fehlenden Daten.</p> <p><u>Analyse der visuellen Analogskala</u></p> <p>Die VAS-Punktwerte für die Schmerzintensität wurden für jeden Untersuchungszeitpunkt deskriptiv zusammengefasst (Mittelwert, Standardabweichung, Median, Bereich). Die Ausgangspunktwerte und die Veränderung gegenüber den Ausgangspunktwerten werden angegeben.</p> <p><u>Analyse der Variablen zur Messung physischer Symptome (physical symptoms-improvement outcomes)</u></p> <p>Die Variablen der Besserung der körperlichen Symptome (Anteil der Patienten mit 1) Verbesserung der Sauerstoffsättigung, 2) Verbesserung im Gebrauch von Opioidanalgetika und 3) Verbesserung des Allgemeinzustandes gegenüber dem Ausgangswert auf der 7-Punkte-Skala der Physician's Assessment of Global Performance Status) werden unter Angabe des 95%-KI mit der Clopper-Pearson-Methode zusammengefasst. Die Veränderungen der Häufigkeit und der Gesamtdosis von Opioidanalgetika werden deskriptiv (Mittelwert, 25%- und 75%-Quartil, Bereich) zusammengefasst.</p> <p><u>Beschäftigungsstatus</u></p> <p>Der Beschäftigungsstatus der Patienten und die versäumten Arbeitstage seit der letzten Visite werden deskriptiv zusammengefasst. Die Standardfehler und die entsprechenden 95%-KI wurden mit der Greenwood-Formel berechnet.</p> <p><u>Sicherheitsanalysen</u></p> <p>Alle Sicherheitsdaten werden deskriptiv zusammengefasst und, soweit zutreffend, in Listen aufgeführt. Die Angaben zur Studienbehandlung werden nach Dauer, Anfangsdosis und kumulativer Dosis deskriptiv zusammengefasst. Die UE-Daten werden nach Organsystemen in Häufigkeitstabellen (insgesamt und nach Intensität) dargestellt. In Tabellen, die die Gesamtinzidenz von UEs zeigen, wurden Patienten, bei denen dasselbe Ereignis mehr als einmal auftrat, in der Berechnung der Ereignishäufigkeit nur einmal gezählt. Subgruppenanalysen von UEs nach Alter und Geschlecht</p>
--	--	--

		<p>wurden durchgeführt, wenn es in jeder Subgruppen-Kategorie eine ausreichende Anzahl an Patienten gab. UEs, schwerwiegende UEs, arzneimittelbedingte UEs, arzneimittelbedingte schwerwiegende UEs, UEs, die zum Absetzen von Vemurafenib führten, UEs, die zur Dosisunterbrechung/-änderung führten, Todesfälle und arzneimittelbedingte Todesfälle wurden zusammengefasst.</p> <p>Zusätzlich werden zusammenfassende Statistiken für die Anzahl der Patienten ausgewiesen, die eines der UEs von besonderem Interesse berichteten (cuSCC, Ausschlag, Lichtempfindlichkeitsreaktionen, Abgeschlagenheit, Athralgie und Abweichungen der Laborwerte der Leber, d.h. Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase, Bilirubin, alkalische Phosphatase und Gammaglutamyltransferase).</p> <p>Die Zeit bis zum ersten Auftreten, die Gesamtzahl, die Lokalisation und die lokale Diagnose etwaiger abnormaler Läsionen während der Studie, die kumulative Dosis bis zum ersten Auftreten einer abnormalen Läsion und die SCC-Subtypen nach zentraler dermatopathologischer Klassifikation werden zusammengefasst. Die Dosisexposition wird getrennt für Patienten mit und ohne SCC zusammengefasst. Abnormale Thorax-CT- und Kopf-/Hals-Untersuchungsbefunde werden zusammengefasst. Die Labordaten werden deskriptiv zusammengefasst. Ausgeprägte Anomalien während der Studienbehandlung wurden nach den NCI-CTCAE-Kriterien, Version 4.0, klassifiziert. Alle zum Studienbeginn durchgeführten Labortests wurden als Werte vor der Behandlung betrachtet. Der ECOG Performance Status, Vitalzeichen und körperliche Untersuchungen wurden deskriptiv zusammengefasst.</p> <p><u>Analysepopulationen</u></p> <p><u>Intent-to-Treat-(ITT-)Population</u></p> <p>Alle in die Studie aufgenommenen Patienten, die mindestens eine oder eine Teildosis von Vemurafenib erhielten, wurden in die ITT-Population einbezogen. Die ITT-Population war die primäre Wirksamkeitsanalyse-Population für die primären und sekundären Endpunkte.</p> <p><u>Per-Protocol-Population</u></p> <p>Die Per-Protocol-(PP-)Population war eine Subpopulation der ITT-Patienten, aus der die Patienten mit Prüfplanverletzungen ausgeschlossen wurden.</p> <p><u>Sicherheitspopulation</u></p>
--	--	--

		<p>Alle Patienten, die mindestens oder eine Teildosis der Studienmedikation erhielten, wurden in die Sicherheitspopulation einbezogen.</p> <p><u>BRAF-V600E Mutation-positive Population</u></p> <p>Alle ITT-Patienten, deren durch Sanger-Sequenzierung ermittelter Mutationsstatus BRAF-V600E Mutation-positiv war, wurden in die BRAF-V600E Mutation-positive Population einbezogen (andere BRAF-V600 Mutationen wie z. B. BRAF-V600K, BRAF-V600D und BRAF-V600R wurden ausgeschlossen). Die wichtigsten Wirksamkeitsvariablen wurden für diese Population zusammengefasst, um die Behandlungseffekte zu beurteilen.</p>
	Ergebnisse	
12	<ul style="list-style-type: none"> Durchlauf der Studienteilnehmer durch jede Studienphase: Rekrutierung, Zuweisung, Allokation und Interventionsexposition, Nachbeobachtung, Analyse (ein Diagramm wird dringend empfohlen) Rekrutierung: die Anzahl der Teilnehmer, die auf ihre Eignung gescreent werden, sich als geeignet oder nicht geeignet erweisen, nicht in die Studie aufgenommen und in die Studie aufgenommen werden Zuweisung: die Anzahl der Teilnehmer, die einer Studienbedingung zugewiesen wurden Allokation und Interventionsexposition: die Anzahl der Teilnehmer, die jeder Studienbedingung zugewiesen werden, und die Anzahl der Teilnehmer, die jede Intervention erhielten Nachbeobachtung: die Anzahl der Teilnehmer, die das Follow-up abschlossen oder das Follow-up nicht abschlossen („lost to follow-up“), aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen Analyse: die Anzahl der Teilnehmer, die in die Hauptanalyse einbezogen oder ausgeschlossen wurden, aufgeschlüsselt nach Studienbedingungen Beschreibung von Abweichungen vom Prüfplan der Studie unter Angabe von Gründen 	<p><u>Zuweisung der Patienten</u></p> <p>Zum Zeitpunkt des klinischen Cut-offs der Studie NP22657 (BRIM2) wurden von 344 gescreenten Patienten (292 in den USA, 45 in Australien) 132 in die Studie eingeschlossen (15 Zentren; 12 in den USA und 3 in Australien). Die häufigste Ursache für einen „Screening failure“ war das Fehlen eines BRAF-V600E positiven Tumorstatus.</p> <p>Ursprünglich war für die Studie nur ein Einschluss von 90 Patienten geplant. Als das Ziel von 90 eingeschlossenen Patienten erreicht war, befanden sich bereits weitere Patienten im Screening. Diesen wurde der Abschluss des Screenings gestattet und sie wurden in die Studie eingeschlossen, sofern sie die Einschlusskriterien erfüllten. Daher wurden insgesamt 132 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die mediane Zeit des Follow-ups betrug 6,87 Monate (0,59 bis 11,27 Monate) (klinischer Cut-off 27. September 2010).</p> <p>Aufgrund des internationalen multizentrischen Designs mit paralleler Rekrutierung – die meisten Zentren rekrutierten in überschneidende Zeiträume – wurde ein(e) streng konsekutive(s) Screening und eben solche Aufnahme in die Studie angenommen. Die Screening failures ware etwa gleich verteilt.</p> <p><u>Patienten, die vor der Vemurafenibbehandlung aus der Studie ausgeschieden sind</u></p> <p>Zum Zeitpunkt des klinischen Cut-offs (27. September 2010) erhielten 50 (38%) Patienten Vemurafenib und 82 (62%) hatten aus den folgenden Gründen die Vemurafenibbehandlung beendet: 74 (56%) hatten eine</p>

		<p>Progression der zugrundeliegende Erkrankungen, 4 (5%) aufgrund von unerwünschten Ereignissen (Delirium, Ikterus, retinaler Venenverschluss, Zellulitis), 1 (1%) Patient verstarb an Nierenversagen, 1 (1%) hat das Einverständnis zur Studienteilnahme zurückgezogen und 2 (2%) Patienten beendeten die Behandlung aus anderen Gründen (ein Patient entschied sich für eine Beendigung der Behandlung und bei einem Patienten wurde fälschlicherweise eine Krankheitsprogression festgestellt, obwohl der Tumor stabil war).</p> <p>Von den Patienten, die vor der Vemurafenibbehandlung aus der Studie ausgeschieden sind, beendeten 77 Patienten (58%) mindestens 6 Wochen (2 Zyklen), 60 (45%) mindestens 12 Wochen (4 Zyklen), 28 (21%) mindestens 24 Wochen (8 Zyklen) und 4 (3%) mindestens 36 Wochen (12 Zyklen) der Behandlung.</p> <p><u>Patienten, die vorzeitig aus der Studie ausgeschieden sind</u></p> <p>Zum Zeitpunkt des klinischen Cut-offs hatten 48 Patienten die Studie aus folgenden Gründen beendet: 40 (30%) waren verstorben, 7 (5%) hatten eine Progression der zugrundeliegende Erkrankungen und 1 (1%) hat das Einverständnis zur Studienteilnahme zurückgezogen.</p> <p><u>Überblick über die Analysepopulation</u></p> <p>Von den 132 eingeschlossenen Patienten wurden 58 (44%) aus der Per Protocol-Population aufgrund von Protokollverletzungen ausgeschlossen. Dies waren hauptsächlich (ca. 96%) Verletzungen hinsichtlich der Vorgaben für die Studiendurchführung (z.B. fehlende oder nicht zeitgerechte Messung pharmakokinetischer Werte, fehlende oder nicht zeitgerechte physische Untersuchung etc.). Kein Patient wurde aus der ITT- oder Safety-Population ausgeschlossen.</p>
13	<ul style="list-style-type: none"> • Daten, die den Rekrutierungs- und den Nachbeobachtungszeitraum eingrenzen 	<p>Die wesentlichen Wirksamkeitsanalysen basieren auf der "all treated" (=ITT) Population mit Daten Cut-off zum 2. September 2010, bei welchem Nachbeobachtungsdaten von mindestens 6 Monaten für alle in die Studie eingeschlossenen Patienten verfügbar waren.</p> <p>Gemäß clinicaltrials.gov: Studienstart: Oktober 2009, Studienende: Juli 2012</p>
a: nach TREND 2004.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.



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.

Tabelle 4-65 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

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.

Studie: NO25026 (BRIM3)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report – NO25026 –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 RO5185426 or Dacarbazine. Research Report Number 1039652. April, 2011	(26)
Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. Chapman P.B., Hauschild A., Robert C. et al. N Engl J Med 2011;364:2507-16.	(24)

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:

Bei der Studie NO25026 (BRIM3) handelt es sich um eine randomisierte 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:

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:

Durchgeführt von Almac Clinical Technologies, Yardley, PA mittels eines interaktiven Spracherkennungssystems (interactive voice recognition system (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:

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 war nicht verblindet. Es handelt sich um eine „open-label“-Studie. Unterschiedliche Darreichungsformen (Vemurafenib: oral, Dacarbazin: i.v.) lassen eine Verblindung ohne die Verwendung einer double-dummy Technik nicht zu. Eine double-dummy Technik stellte jedoch eine zu große Belastung für die Patienten in der Studie dar. Die unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile der Wirkstoffe Vemurafenib und Dacarbazin machen eine Verblindung zudem obsolet (31).

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:

Unterschiedliche Darreichungsformen lassen eine Verblindung ohne die Verwendung einer double-dummy Technik nicht zu. Problematik double-dummy, s.o..

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:

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: 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 ko-primäre Endpunkt „Gesamtüberleben“ bedarf keiner Verblindung, weil eine Verblindung keinen Einfluss auf diesen Endpunkt hat (32).

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:

Der Zensierungsmechanismus ist Standard bei Überlebenszeitanalysen. Zusätzlich zur primären „as randomized“-Analyse wurden „as treated“-Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

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: 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

Es wurde kein verblindetes Verfahren zu Erhebung des Endpunktes „progressionsfreies Überleben“ eingesetzt (z.B. adjudication board), da dieser Endpunkt ursprünglich als sekundärer Endpunkt vorgesehen war.

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 ITT-Population für die Auswertung des progressionsfreien Überlebens weist in beiden Behandlungsarmen eine Abweichung von >10% zur Anzahl der randomisierten Patienten auf:

- randomisiert in den Vemurafenibarm: 337
Vemurafenibpatienten in der Auswertung des progressionsfreien Überlebens: 275
Abweichung: 18,4%
- randomisiert in den Dacarbazinarm: 338
Dacarbazinpatienten in der Auswertung des progressionsfreien Überlebens: 274
Abweichung: 18,9%

Die Abweichung kann dadurch begründet werden, dass die Voraussetzungen für die Auswertung des progressionsfreien Überlebens (zweite Tumorbeurteilung) nicht für alle Patienten zum Zeitpunkt des Datenschnitts zur vorzeitigen Beendigung der Studie aufgrund außerordentlicher Wirksamkeit gegeben waren. Daher wird die Umsetzung des ITT-Prinzips trotz der Abweichungen als adäquat beurteilt.

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:

Für das progressionsfreie Überleben ist die Bestimmung des Krankheitsprogresses beobachterabhängig (anders als beim Gesamtüberleben), so dass durch das offene Studiendesign und das fehlende verblindete adjudication board eine relevante Verzerrung des Endpunktes „progressionsfreies Überleben“ nicht auszuschließen ist.

Endpunkt Tumoransprechen (beste Gesamtansprechrage, Ansprechdauer, 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

Es wurde kein verblindetes Verfahren zu Erhebung der „besten Gesamtansprechrate“, der „Ansprechdauer“ und der „Zeit bis zum Ansprechen“ (z.B. adjudication board) verwendet.

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:

Aufgrund von drei unterschiedlichen Aspekten ist die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips unklar:

- 1) Für den Endpunkt „Tumoransprechen“ wurde eine eigene ITT-Definition gewählt.
 - 2) Es 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).
 - 3) Da die Imbalance zugunsten von Vemurafenib ausfällt, besteht die Möglichkeit, dass es sich um einen verzerrenden Faktor bei der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips handeln könnte.
-

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:

Aufgrund des offenen Studiendesigns, Unklarheiten über die Umsetzung des ITT-Prinzips sowie weiterer das Verzerrungspotenzial beeinflussender Effekte ist eine relevante Verzerrung der „besten Gesamtansprechrate“, der „Ansprechdauer“ und der „Zeit bis zum Ansprechen“ nicht auszuschließen

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

Weder der behandelnde Arzt 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:

Fragestellung nicht zutreffend, vollständige Auswertung durch die Safety Population ‚as treated‘ → daher kein Verzerrungspotenzial

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:

Es handelt es sich bei NO25026 (BRIM3) um eine offene Studie. Dennoch wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Eine Verblindung ist für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ insbesondere aufgrund der grundlegend verschiedenen Nebenwirkungsprofile der verglichenen Wirkstoffe nicht realistisch. Unerwünschte Ereignisse haben jedoch auch bei offenen Studiedesigns ein geringes Verzerrungspotenzial.

Endpunkt: FACT-M

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 Patient beschreibt seine Lebensqualität. Der Patient ist gegenüber seiner Behandlung nicht verblindet. Eine Beeinflussung der Messung der Lebensqualität durch das Gespräch mit dem Arzt oder das Ergebnis der Visite war durch den vorgeschriebenen Ablauf der Visite ausgeschlossen (der Fragebogen FACT-M wurde vor der Visite ausgefüllt)

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:

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:

Der Endpunkt wird im Clinical Study Report der klinischen Studie NO25026 (BRIM3) aber nicht in der Veröffentlichung Chapman et al. 2011 (24) berichtet.

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:

Ein sonstiger das Verzerrungspotenzial beeinflussender Punkt ist die verwendete Subskala „additional concerns“, da diese nicht validiert ist. Für die anderen vier Subskalen existiert eine Validierung. Daher bezieht sich dieses Verzerrungspotenzial nur auf die Auswertung der Subskala „additional concerns“ und den Gesamtpunktwert des FACT-M.

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:

Aufgrund des offenen Studiendesigns ist eine relevante Verzerrung des Endpunktes „FACT-M“ nicht auszuschließen, da dieser Endpunkt nur in verblindeten Studien unabhängig zu bewerten ist (in offenen Studien kennt der Patient die Medikation, die er bekommt, so dass kein unabhängiges Urteil sichergestellt werden kann).

Endpunkt: Schmerz (visuelle Analogskala (VAS))

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 Patient beschreibt sein Schmerzempfinden. Der Patient ist gegenüber seiner Behandlung nicht verblindet. Eine Beeinflussung der Messung des Schmerzes durch das Gespräch mit dem Arzt oder das Ergebnis der Visite war durch den vorgeschriebenen Ablauf der Visite ausgeschlossen (die visuelle Analogskala wurde vor der Visite ausgefüllt)

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:

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:

Der Endpunkt wird im Clinical Study Report der klinischen Studie NO25026 (BRIM3) aber nicht in der Veröffentlichung Chapman et al. 2011 (24) berichtet.

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 bleibt unklar, ob die Änderung im Gebrauch des visuellen Analogskala:
- Amendment B zum Studienprotokoll (umgesetzt am 08. Juni 2010):

Um den Gebrauch der Visuellen Analogskala (VAS) zu vereinfachen, wurde die Gebrauchsanweisung so geändert, dass Patienten ganze Zahlen einkreisen konnten, statt auf einer Linie das Ausmaß ihres Schmerzes zu markieren.

_____ einen sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Punkt darstellt.

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:

_____ Aufgrund des offenen Studiendesigns ist eine relevante Verzerrung des Endpunktes „Schmerz (visuelle Analogskala)“ nicht auszuschließen, da dieser Endpunkt nur in verblindeten Studien unabhängig zu bewerten ist (in offenen Studien kennt der Patient die Medikation, die er bekommt, so dass kein unabhängiges Urteil sichergestellt werden kann).

Studie: NP22657 (BRIM2)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report – NP22657: An Open-Label, Multi-Center, Phase II Study of Continuous Oral Dosing of RO5185426 in Previously Treated Patients With Metastatic Melanoma. Report No. 1038633. April, 2011	(48)

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 NP22657 (BRIM2) ist eine einarmige 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:

Das Kriterium der zeitlichen Parallelität der Gruppen ist auf die Studie NP22657 (BRIM2) nicht anwendbar, da es sich um eine einarmige Studie handelt. Über die Multizentrität mit parallelen Rekrutierungszeiträumen wurde ein konsekutiver Patienteneinschluss gewährleistet.

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:

Das Kriterium der Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. der adäquaten Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ist auf die Studie NP22657 (BRIM2) nicht anwendbar, da es sich um eine einarmige Studie handelt.

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 NP22657 (BRIM2) ist eine offene, einarmige 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 NP22657 (BRIM2) ist eine offene, einarmige 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:

- *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:

Nicht zutreffend.

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: Gesamtüberleben (OS)

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 NP22657 (BRIM2) ist eine offene, einarmige Studie. D.h. es gab keine verblindete Endpunkterhebung. Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ ist eine verblindete Endpunkterhebung nicht erforderlich (32).

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:

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:

Formal ist dieses Kriterium für einarmige, offene Studien nicht zutreffend. Dennoch ist der Endpunkt „Gesamtüberleben“ per se verzerrungsunanfällig. Eine Begründung dieser Einschätzung findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.2.

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: 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 NP22657 (BRIM2) ist eine offene, einarmige Studie. D.h. es gab keine verblindete Endpunkterhebung. Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ ist eine verblindete Endpunkterhebung nicht erforderlich.

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:

Fragestellung nicht zutreffend, vollständige Auswertung durch die Safety Population ‚as treated‘ → daher kein Verzerrungspotenzial

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:

Formal ist dieses Kriterium für einarmige, offene Studien nicht zutreffend. Dennoch ist der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ per se verzerrungsunanfällig. Eine Begründung dieser Einschätzung findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.2.2.
