Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Trametinib (Mekinist®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 4 B

***Monotherapie** bei erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 16.09.2015

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis ... 1
Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 9
Abkürzungsverzeichnis ... 10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 14
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 15
4.2 Methodik ... 24
4.2.1 Fragestellung ... 24
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 24
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 28
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 28
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 28
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ... 29
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ... 30
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 31
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 32
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 32
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 33
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 43
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 44
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 47
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 50
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 55
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 55
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 55
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 55
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 57
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 59
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 60
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 61
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 61
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 68
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 69
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 70
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT ... 70
4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT ... 81
4.3.1.3.1.3 Tumoransprechen – RCT ... 92
4.3.1.3.1.4 Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30) – RCT ... 98

4.3.1.3.1.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT 105
4.3.1.3.1.6 Verträglichkeit – RCT 116
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 126
4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen Gesamtüberleben – RCT 126
4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen Progressionsfreies Überleben – RCT 132
4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen Verträglichkeit – RCT 135
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 140
4.3.2 Weitere Unterlagen 145
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 145
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 145
4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 145
4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 146
4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 148
4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT für indirekten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit der zVT 149
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 150
4.3.2.1.3 Studiendesign und Studienpopulationen 150
4.3.2.1.4 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 162
4.3.2.1.4.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 162
4.3.2.1.4.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 164
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 165
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 165
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 165
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 166
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 166
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 167
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 168
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 168
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 168
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 168
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 168
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 169
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen 169
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 171
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 171
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 173
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 176
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 177
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 177
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 177

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 178
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 178
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien 180
4.7 Referenzliste 183
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 194
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern 199
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 203
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) 204
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 242
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 283

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien für die Bewertung .. 16
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien für die Selektion von Studien zur Nutzenbewertung von Trametinib 27
Tabelle 4-3: Übersicht über die für die Nutzenbewertung relevanten Systemorganklassen 42
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 56
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 57
Tabelle 4-6: Spezifische Ein-/Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien zu Trametinib für den Einschluss in die Nutzenbewertung 58
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 60
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 61
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 62
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 64
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 65
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 68
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 69
Tabelle 4-14: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben 71
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 71
Tabelle 4-16: Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population 73
Tabelle 4-17: Ergebnisse zum Gesamtüberleben nach Adjustierung für Cross-over Effekte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Primäre Wirksamkeitspopulation 79
Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunktes Progressionsfreies Überleben 82
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 83
Tabelle 4-20: Ergebnisse zum Progressionsfreien Überleben (Einschätzung durch den Prüfarzt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population 84

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (Sensitivitätsanalyse; unabhängiges Gutachten von verblindeten Daten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel– ITT-Population 86
Tabelle 4-22: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben - Sensitivitätsanalyse: Unabhängiges Gutachten von verblindeten Daten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PEP 89
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Sensitivitätsanalysen zum Progressionsfreien Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - ITT-Population 91
Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunktes Tumoransprechen 93
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Tumoransprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 94
Tabelle 4-26: Ergebnisse zum Tumoransprechen (Beurteilung durch den Prüfarzt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 95
Tabelle 4-27: Ergebnisse zum Tumoransprechen (Beurteilung durch das zentrale unabhängige Review-Komitee) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 96
Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunktes Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30) 99
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 100
Tabelle 4-30: Ergebnisse zur Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 101
Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC-QLQ-C30 106
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 107
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC-QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 108
Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) 112
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 112
Tabelle 4-36: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 113
Tabelle 4-37: Operationalisierung von Verträglichkeit 117
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 118
Tabelle 4-39: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – erster Datenschnitt (26. Oktober 2011) 119
Tabelle 4-40: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – aktuellster Datenschnitt (16. Mai 2014) 121

Tabelle 4-41: Subgruppenanalyse Gesamtüberleben – ITT Population (1. Datenschnitt: 26. Oktober 2011) 126
Tabelle 4-42: Subgruppenanalyse Gesamtüberleben – ITT Population (2. Datenschnitt 20. Mai 2013) 128
Tabelle 4-43: Subgruppenanalyse Gesamtüberleben – ITT Population (3. Datenschnitt 16. Mai 2014) 130
Tabelle 4-44: Subgruppenanalyse Progressionsfreies Überleben – ITT Population (1. Datenschnitt: 26. Oktober 2011) 132
Tabelle 4-45: Subgruppenanalyse Gesamtrate unerwünschter Ereignisse – Safety-Population (Datenschnitt: 26. Oktober 2011) 135
Tabelle 4-46: Subgruppenanalyse schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) – Safety-Population (Datenschnitt: 26. Oktober 2011) 136
Tabelle 4-47: Subgruppenanalyse schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Safety-Population (Datenschnitt: 26. Oktober 2011) 136
Tabelle 4-48: Subgruppenanalyse Abbruch wegen unerwünschtem Ereignis – Safety-Population (Datenschnitt: 26. Oktober 2011) 137
Tabelle 4-49: Subgruppenanalyse Gesamtrate unerwünschter Ereignisse – Safety-Population (Datenschnitt: 16. Mai 2014) 137
Tabelle 4-50: Subgruppenanalyse schwere unerwünschte Ereignisse – Safety-Population (CTCAE Grad ≥ 3) (Datenschnitt: 16. Mai 2014) 138
Tabelle 4-51: Subgruppenanalyse schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Safety-Population (Datenschnitt: 16. Mai 2014) 138
Tabelle 4-52: Subgruppenanalyse Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen – Safety-Population (Datenschnitt: 16. Mai 2014) 139
Tabelle 4-53: Übersicht über die mit verschiedenen Verfahren zur Cross-over-Adjustierung ermittelten Schätzer für das HR für das Gesamtüberleben 141
Tabelle 4-54: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 146
Tabelle 4-55: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 146
Tabelle 4-56: Ein-/Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien zur zVT für den Einschluss in die Nutzenbewertung 147
Tabelle 4-57: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT zur zVT für indirekte Vergleiche 149
Tabelle 4-58: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT 150
Tabelle 4-59: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für den indirekten Vergleich 153
Tabelle 4-60: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien für indirekte Vergleiche 156
Tabelle 4-61: Behandlungsdauer mit Studienmedikation aus der METRIC-Studie – Safety-DTIC-Population 158

Tabelle 4-62: Crossover zu verschiedenen Datenschnitten – METRIC (DTIC-Population) vs. BRIM-3 159
Tabelle 4-63: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 162
Tabelle 4-64: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 162
Tabelle 4-65: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 163
Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 163
Tabelle 4-67: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 164
Tabelle 4-68: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 166
Tabelle 4-69: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 166
Tabelle 4-70: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 167
Tabelle 4-71: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 169
Tabelle 4-72: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 177
Tabelle 4-73 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE nach Trametinib 195
Tabelle 4-74 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in Embase nach Trametinib 195
Tabelle 4-75 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche im Cochrane Central Register of Controlled Trials nach Trametinib 196
Tabelle 4-76 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE nach der zVT (Vemurafenib) 197
Tabelle 4-77: Bibliographische Literaturrecherche in Embase nach der zVT (Vemurafenib) 197
Tabelle 4-78 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche im Cochrane Central Register of Controlled Trials nach der zVT (Vemurafenib) 198
Tabelle 4-79 (Anhang): Suche im Studienregister ClinicalTrials.gov 199
Tabelle 4-80 (Anhang): Suche im Studienregister PharmNet.Bund 200
Tabelle 4-81 (Anhang): Suche im Studienregister EU Clinical Trials Register 200
Tabelle 4-82 (Anhang): Suche im Studienregister der WHO (ICTRP) 200
Tabelle 4-83 (Anhang): Suche im Studienregister ClinicalTrials.gov 201
Tabelle 4-84 (Anhang): Suche im Studienregister PharmNet.Bund 201
Tabelle 4-85 (Anhang): Suche im Studienregister EU Clinical Trials Register 201
Tabelle 4-86 (Anhang): Suche im Studienregister der WHO (ICTRP) 202
Tabelle 4-87 (Anhang): Überblick über die Trefferzahlen der Suche nach RCT mit dem zbAM 204

Tabelle 4-88 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 204

Tabelle 4-89: Überblick über die Trefferzahlen der Suche nach RCT für indirekte Vergleiche 219

Tabelle 4-90 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche nach nach RCT für indirekte Vergleiche 220

Tabelle 4-91 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MEK114267 (METRIC) 243

Tabelle 4-92 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BRIM-3 (übernommen aus: Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Vemurafenib (Zelboraf®), Modul 4 A. 2013) 260

Tabelle 4-93 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MEK114267 (METRIC) 284

Tabelle 4-94 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NO25026 (BRIM-3) 302

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Netzwerkdiagramm für den Vergleich von Trametinib und Vemurafenib 53

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Trametinib 59

Abbildung 4-3: OS Kaplan Meier-Kurven für Trametinib (GSK1120212) und Chemotherapie (ITT-Population, 1. Datenschnitt: 26. Oktober 2011) 75

Abbildung 4-4: OS Kaplan Meier-Kurven für Trametinib (GSK1120212) und Chemotherapie (ITT-Population, 2. Datenschnitt: 20. Mai 2013) 75

Abbildung 4-5: OS Kaplan Meier-Kurven für Trametinib (GSK1120212) und Chemotherapie (ITT-Population, 3. Datenschnitt: 16. Mai 2014) 76

Abbildung 4-6: OS Kaplan Meier-Kurven für Trametinib (GSK1120212) und Chemotherapie (PEP-Population, Datenschnitt: 26. Oktober 2011)..... 78

Abbildung 4-7: PFS Kaplan Meier-Kurven für Trametinib (GSK1120212) und Chemotherapie (ITT-Population, Einschätzung durch den Prüfarzt, Datenschnitt: 26. Oktober 2011) 85

Abbildung 4-8: PFS Kaplan Meier-Kurven für Trametinib (GSK1120212) und Chemotherapie inklusive Dacarbazin (ITT-Population, unabhängiges Gutachten von verblindeten Daten, Datenschnitt: 26. Oktober 2011)..... 87

Abbildung 4-9: PFS Kaplan Meier-Kurven für Trametinib (GSK1120212) und Chemotherapie inklusive Dacarbazin (ITT-Population, Einschätzung durch den Prüfarzt (INV) und unabhängiges Gutachten (IRC) von verblindeten Daten, Datenschnitt: 26. Oktober 2011) 87

Abbildung 4-10: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zVT Vemurafenib 148

Abbildung 4-11: Flussdiagramm zum Patientenfluss in der Studie MEK114267 (METRIC) 259

Abbildung 4-12: Flussdiagramm zum Patientenfluss in der Studie BRIM-3 (übernommen aus: Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Vemurafenib (Zelboraf®), Modul 4 A. 2013) 281

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophilenzahl
ANCOVA	Analysis of covariance
ASPCR	Allele-specific Polymerase Chain Reaction
AST	Aspartat-Aminotransferase
bid	bis in die (lat.: zweimal täglich)
BIRC	Blinded Independent Review Committee
BORR	Best Overall Response Rate
BRAF	Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B
CHMP	Committee for Human Medicinal Products
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Complete response
CSR	Clinical Study Report
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
cuSCC	Cutaneous Squamous Cell Carcinoma
CYP3A4	Cytochrom P450, Isoform 3A4
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMC	Data Monitoring Committee
DSMB	Data and Safety Monitoring Board
DTIC	Dacarbazin
ECHO	Echokardiogramm
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency

EORTC-QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FACT-M	Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
ICTRP	International Clinical Trials Registry
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
IPCW	Inverse Probability of Censoring Weights
IPE	Iterative Parameter Estimation Algorithm
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
iv	intravenös
IVRS	Interactive Voice Response System
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktatdehydrogenase
LFT	Leberfunktionstest
LLN	Lower limit of normal
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEK	Mitogen-activated protein kinase (MAPK)/extracellular signal-regulated kinase (ERK) kinase
MID	Minimal important difference
MMRM	Mixed-Model Repeated Measures
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MUGA	Multi-gated Acquisition
MW	Mittelwert

MWD	Mittelwertsdifferenz
NA	Not applicable
NCI	National Cancer Institute
n. e.	Nicht erreicht
q3w	alle drei Wochen
QD	quaqua die (lat.: einmal täglich)
OR	Odds Ratio
ORR	Overall response rate
OS	Overall survival
QTc	Zeitintervall zwischen dem Start der Q-Welle und dem Ende der T-Welle (korrigiert gegen die Herzrate)
PD	Progressive disease
PEP	Primary Efficacy Population
PFS	Progression-free survival
PR	Partial response
PT	Preferred Term
QD	quaqua die (lat., einmal täglich)
RAMOS	Registration and Medication Ordering System
RCT	Randomized Controlled Trial
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RPSFTM	Rank Preserving Structural Failure Time Model
RR	Risk Ratio
SAP	Statistical Analysis Plan
SCC	Squamous Cell Carcinoma
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNM	Tumor-Node-Metastasis

TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
ULN	Upper limit of normal
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Zusatznutzens von Trametinib (Mekinist®) als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Vemurafenib bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation. Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf der Basis der besten verfügbaren Evidenz. Patientenrelevante Endpunkte im Indikationsgebiet sind *Mortalität* (Gesamtüberleben), *Morbidität* (Progressionsfreies Überleben, Tumoransprechen, Krankheitssymptomatik), *gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Verträglichkeit*.

Datenquellen

Die Bewertung wurde auf Grundlage randomisierter klinischer Studien vorgenommen. Hierzu wurden alle Studien zu Trametinib im vorliegenden Anwendungsgebiet gelistet, die an die Zulassungsbehörden übermittelt wurden bzw. an denen Novartis finanziell beteiligt ist oder war. Um einen möglichst vollständigen Studienpool für die Nutzenbewertung zu generieren, wurde außerdem eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library durchgeführt. Zusätzlich wurde in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund sowie über das International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal nach laufenden, abgeschlossenen und abgebrochenen Studien mit Trametinib bzw. auf zVT-Seite mit Vemurafenib im Indikationsgebiet „Melanom“ gesucht. Die Auswahl der relevanten Studien wurde anhand von prädefinierten Selektionskriterien durch zwei Reviewer unabhängig voneinander vorgenommen. Als Datenquellen für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Trametinib als Monotherapie wurden der Studienbericht der identifizierten Studie zu Trametinib sowie zusätzliche Analysen bezüglich verschiedener Datenschnitte herangezogen. Auf Seite der zVT stützte sich die Bewertung zusätzlich zu den identifizierten Publikationen auf die bereits veröffentlichten Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers zur Frühen Nutzenbewertung sowie die zugehörigen Bewertungen des IQWiG.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Selektion von Studien für die Nutzenbewertung der Therapie mit Trametinib gegenüber der zVT Vemurafenib orientierte sich an vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien. Eine Übersicht über diese Kriterien ist in Tabelle 4-1 zu finden.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien für die Bewertung

Einschlusskriterien		
E1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation
E2	Intervention	Trametinib als Monotherapie
E3	Vergleichstherapie	Vemurafenib
E4	Endpunkte	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: • Gesamtüberleben • Progressionsfreies Überleben • Tumoransprechen • Linderung der Krankheitssymptomatik (erfasst über validierte Instrumente wie z.B. die Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erfasst anhand validierter Instrumente, wie z.B. dem EORTC-QLQ-C30 oder EQ-5D) • Verträglichkeit
E5	Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs)
E6	Studiendauer	keine Beschränkung
Ausschlusskriterien		
A1	Studien, für die weder eine Volltext-Publikation noch ein Studienbericht oder ein ausführlicher Ergebnisbericht in einem Studienregister verfügbar sind oder für die noch keine Ergebnisse vorliegen	
A2	Review, Übersichtsartikel, Kommentar, Survey, Note, Editorial, Letter, Erratum oder andere Sekundärpublikationen	
A3	Tierexperimentelle Studien, In-vitro-Untersuchungen	
Abkürzungen: EORTC-QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D, European Quality of Life-5 Dimensions; RCT, Randomized Controlled Trial		

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise wurde das Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studie sowohl unter allgemeinen (endpunktübergreifenden) als auch endpunktspezifischen Aspekten beurteilt. Dazu wurde vornehmlich der Studienbericht (Clinical Study Report, CSR) sowie verfügbare Volltextpublikationen herangezogen. Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede

Studie und jeden Endpunkt (bzw. jede Operationalisierung) richtet sich nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen randomisierten kontrollierten Studien erfolgte anhand der durch das Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement vorgegebenen Standards. Für alle Studien wurden gemäß Dossiervorlage Items 2b bis 14 in Anhang 4-E ausgefüllt und Flow-Charts erstellt.

Da bei der Suche nach Studien für diese Nutzenbewertung keine direkt vergleichende Studie identifiziert wurde und für einen indirekten Vergleich nur jeweils eine randomisierte kontrollierte Studie auf jeder Seite des indirekten Vergleichs als relevant eingestuft wurde, entfiel die Durchführung von Meta-Analysen.

Die Durchführung eines indirekten Vergleichs auf Grundlage der als relevant identifizierten Studien wurde nach Sichtung aller maßgeblichen Aspekte aufgrund methodischer Bedenken verworfen. Ausschlaggebend waren die Unsicherheit hinsichtlich der Ähnlichkeit der Studienpopulationen und die in ihrem Ausmaß nicht einzuschätzenden Verzerrungen auf Endpunktebene in den einzelnen Studien, die die Richtung einer Verzerrung im indirekten Vergleich nicht abschätzbar machen. Somit entfällt auch die Notwendigkeit, dessen Aussagekraft zu beurteilen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Nachfolgend werden die wesentlichen Resultate zum medizinischen Nutzen von Trametinib aus der Zulassungsstudie MEK114267 (METRIC) zusammengefasst. In dieser Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Trametinib bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit histologisch bestätigtem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom und nachgewiesener BRAF (Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B)-V600-Mutation mit der einer Standard-Chemotherapie (Dacarbazin oder Paclitaxel) nach Wahl des Prüfarztes verglichen. Die Studie bietet darüber hinaus theoretisch die Möglichkeit, mittels eines indirekten Vergleichs die Resultate über den Brückenkomparator Dacarbazin mit den Ergebnissen der Zulassungsstudie BRIM-3 der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib zu vergleichen. Letztendlich wurde diese Option aufgrund schwerwiegender methodischer Einwände jedoch verworfen.

Gesamtüberleben

Erster Datenschnitt: 26. Oktober 2011

Trotz einer Cross-over-Rate von 47% (51 von 108 Chemotherapie-Patienten) zeigten die Daten der Zulassungsstudie eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens (overall survival, OS) durch Trametinib gegenüber der Chemotherapie (HR [95%-KI]: 0,54 [0,32 – 0,92]; p=0,0136). Aufgrund der Verzerrung zuungunsten von Trametinib durch den Cross-over Effekt ist von einer Unterschätzung des Effekts von Trametinib auszugehen. Bei einer medianen Follow-up-Zeit von 4,9 Monaten (Trametinib) bzw. 4,8 Monaten (Chemotherapie) und insgesamt 64 Todesfällen (bei 322 randomisierten Patienten) war das mediane Gesamtüberleben in keinem der beiden Behandlungsarme erreicht.

Zweiter Datenschnitt: 20. Mai 2013

Die Aussagekraft der OS-Daten zu diesem Datenschnitt ist durch den auf 65% angestiegenen Cross-over-Anteil und der damit verbundenen Verstärkung des Verzerrungspotenzials der ITT-Analyse limitiert. Dennoch zeigt das HR [95%-KI] von 0,78 [0,57 – 1,06] weiterhin einen Überlebensvorteil für Patienten aus dem Trametinib-Behandlungsarm an (p=0,0912). Sensitivitätsanalysen, die für den Cross-over-Effekt adjustieren, legen einen Punktschätzer für das Hazard Ratio im Bereich von 0,48 und 0,53 nahe, was einer Reduktion des Sterberisikos um ungefähr 50% bedeutet. Die mediane Überlebenszeit [95%-KI] lag bei 15,6 [14,0 – 17,4] Monaten im Trametinib-Arm, aber nur bei 11,3 [7,2 – 14,8] Monaten im Kontrollarm.

Dritter Datenschnitt: 16. Mai 2014

Trotz der mit jedem weiteren Datenschnitt zunehmenden Verzerrung durch den Cross-over (Rate zu diesem Zeitpunkt: 65%) deutet das HR [95%-KI] von 0,84 [0,63 – 1,12] weiterhin auf einen Überlebensvorteil für Patienten im Trametinib-Behandlungsarm hin (p=0,2020). Der Median [95%-KI] für das OS lag bei 15,6 [14,0 – 17,4] Monaten für Trametinib im Vergleich zu 11,3 [7,2 – 14,8] Monaten für die Chemotherapie.

Progressionsfreies Überleben

Die Analyse zum Datenschnitt vom 26. Oktober 2011 für den Vergleich Trametinib gegen Chemotherapie zeigte einen bedeutsamen und statistisch signifikanten Vorteil für Trametinib. Die Behandlung mit Trametinib führte zu einer Verlängerung der medianen progressionsfreien Überlebenszeit auf 4,8 Monate gegenüber 1,5 Monaten im Chemotherapie-Behandlungsarm. Das Risiko, eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, konnte unter der Behandlung mit Trametinib dabei um 55% gesenkt werden (HR [95%-KI]: 0,45 [0,33 – 0,63]; p<0,0001).

Tumoransprechen

Die Analyse zum Datenschnitt am 26. Oktober 2011 zeigte eine signifikant höhere Gesamtansprechrate unter der Trametinib-Monotherapie als unter Chemotherapie (22% vs. 8%; p=0,0100). Die mediane Dauer des Ansprechens unter Trametinib-Therapie betrug 5,5 Monate; im Kontrollarm konnte wegen der geringen Zahl der Patienten mit Ansprechen und der geringen Ereignisrate noch keine mediane Dauer des Ansprechens bestimmt werden. Insgesamt bestätigen die Ergebnisse zum Tumoransprechen damit jedoch den klaren Vorteil der Behandlung mit Trametinib gegenüber der Chemotherapie.

Krankheitssymptomatik

Die Erhebung der Krankheitssymptomatik erfolgte mit Hilfe der Symptomskalen des Fragebogens European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC-QLQ-C30). Bei der Analyse des Behandlungseffektes zeigte sich für das Morbiditätskriterium „Schmerzen“ zu beiden Zeitpunkten ein signifikanter Unterschied zugunsten von Trametinib (MWD [95%-KI]: -9,678 [-15,55 – -3,803]; p=0,001 zu Woche 6 bzw. -12,488 [-20,70 – -4,274]; p=0,003 zu Woche 12), während sich für „Diarrhö“ zu beiden Zeitpunkten ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Trametinib zeigte (MWD [95%-KI]: 12,597 [6,082 – 19,113], p<0,001 zu Woche 6 bzw. 10,516 [1,972 – 19,060]; p=0,016 zu Woche 12). Bei den weiteren Symptomskalen zeigte sich für Dyspnoe sowie Übelkeit/Erbrechen ein statistisch signifikanter Vorteil für Trametinib zum 6-Wochen-Zeitpunkt. Für alle weiteren Skalen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden. Insgesamt war jedoch bei der Mehrzahl der untersuchten Symptome jeweils ein numerischer Vorteil für Patienten, die mit Trametinib behandelt wurden, zu beobachten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Bei der Analyse des Behandlungseffektes zeigte sich sowohl für die Körperliche Funktion als auch für die Rollenfunktion zu Woche 6 ein signifikanter Unterschied zugunsten von Trametinib (MWD [95%-KI]: 5,071 [1,037 – 9,105]; p=0,014 bzw. 7,140 [0,967 – 13,313]; p=0,024). Bei den weiteren Funktionsskalen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden. Sowohl bei der Globalskala „Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität“ als auch bei der Mehrzahl der fünf Funktionsskalen lag jedoch ein numerischer Vorteil für Trametinib vor.

EQ-5D

In den Wochen 6 und 12 erhöhte bzw. verbesserte sich der European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) VAS (Visuelle Analogskala)-Score numerisch in beiden Behandlungsarmen geringfügig. Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich zwar nicht,

allerdings war zu beiden Zeitpunkten ein numerischer Vorteil für Patienten der Trametinib-Behandlungsgruppe zu beobachten.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass der therapeutische Nutzen von Trametinib gegenüber der Chemotherapie nicht mit einer Verschlechterung der Lebensqualität erkauft wird. Im Gegenteil, unter der Trametinib-Therapie konnte sogar eine leichte Verbesserung von Lebensqualitätsparametern beobachtet werden.

Verträglichkeit

Berichtet werden alle unerwünschten Ereignisse in der randomisierten Phase, die bis zum 16. Mai 2014, dem aktuellsten Datenschnitt der Studie METRIC, aufgetreten sind. Zu diesem Zeitpunkt war die mediane Beobachtungsdauer im Trametinib-Arm nahezu doppelt so lange wie im Chemotherapie-Arm (4,8 Monate vs. 1,5 – 2 Monate). Bei Betrachtung der naiven Proportionen ist der Vergleich zwischen den Studienarmen daher zuungunsten von Trametinib verzerrt. Von einer Darstellung von Effektschätzern wurde daher bewusst Abstand genommen.

Unerwünschte Ereignisse

Die Mehrheit der Patienten in beiden Behandlungsarmen, 99% im Trametinib-Arm und 93% im Chemotherapie-Arm, hatten mindestens ein unerwünschtes Ereignis.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥3)

Der Anteil der Patienten, bei denen mindestens ein unerwünschtes Ereignis des Schweregrades ≥3 auftrat, war mit 54% im Trametinib-Arm höher als im Chemotherapie-Arm (35%). Allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, dass dieser Unterschied alleine durch die Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der erheblich längeren Beobachtungszeit im Trametinib-Arm bedingt ist.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Das Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) war in beiden Behandlungsarmen in der Häufigkeit vergleichbar. Im Trametinib-Arm berichteten 25% der Patienten über mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, im Chemotherapie-Arm waren es 20% der Patienten.

Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führten

Auch die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten, war trotz der erheblich längeren Beobachtungszeit im Trametinib-Arm zwischen den beiden Studienarmen ausgeglichen. Bis zum Datenschnitt am 16. Mai 2014 führten unerwünschte

Ereignisse bei 13% der Patienten im Trametinib-Arm bzw. bei 10% der Patienten im Chemotherapie-Arm zu einem Abbruch der Therapie.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (auf Basis von SOCs)

Bei der Mehrzahl der untersuchten SOCs zeigten sich keine auffälligen Unterschied zwischen Trametinib und der Chemotherapie. Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, Augenerkrankungen und Gefäßerkrankungen waren im Trametinib-Arm tendenziell häufiger, während Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems vermehrt im Chemotherapie-Arm auftraten.

Zusammenfassung

Die Studie belegt somit eine insgesamt gute Verträglichkeit der Trametinib-Monotherapie. Da die Behandlungsdauer im Trametinib-Arm etwa doppelt so lange war wie im Vergleichsarm, ist eine Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten von Trametinib zu berücksichtigen. Trotz der erheblich längeren Behandlungsdauer im Trametinib-Arm war die Anzahl unerwünschter Ereignisse für die Mehrzahl der untersuchten Operationalisierungen jedoch zwischen den beiden Studienarmen vergleichbar. In Bezug auf die Gesamtraten war lediglich die Inzidenz schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE Grad $\geq$ 3) im Trametinib-Arm etwas höher, allerdings ist nicht auszuschließen, dass der beobachtete Unterschied alleine durch die beschriebene Verzerrung bedingt ist. Auch nach längerem Follow-up ergaben sich keine neuen oder unerwarteten Sicherheitsprobleme.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Nutzenbewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten Studie METRIC, in der die Wirksamkeit von Trametinib gegenüber einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes bei Patienten im vorliegenden Indikationsgebiet evaluiert wurde. Zusätzlich wurde die Möglichkeit, die Ergebnisse der Studie mittels eines indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator Dacarbazin mit den Resultaten der Zulassungsstudie BRIM-3 der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib zu vergleichen, in Betracht gezogen. Hiervon wurde jedoch aufgrund der folgenden methodischen Bedenken abgesehen:

- Es besteht eine Unsicherheit bezüglich der Ähnlichkeit der Studien hinsichtlich der Prognose der eingeschlossenen Patienten.
- Die für den indirekten Vergleich notwendige Beschränkung auf Patienten, die im Kontrollarm von METRIC Dacarbazin erhielten, führt zum Bruch der Randomisierung.

- Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ ist durch das frühe Cross-over in METRIC verzerrt, weshalb ein indirekter Vergleich keine gesicherten Aussagen zur Mortalität zulässt.
- Krankheitsbedingte Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in den beiden Studien mit unterschiedlichen Instrumenten erfasst.
- Wegen der unterschiedlichen Beobachtungsdauern innerhalb der Studien ist die Aussagekraft eines indirekten Vergleichs von unerwünschten Ereignissen eingeschränkt, da sich die Richtung der Verzerrung im indirekten Vergleich nicht abschätzen lässt.

Zusammenfassend sind somit keine gesicherten Aussagen zum Vergleich von Trametinib und Vemurafenib auf Basis eines indirekten Vergleichs möglich. Eine Studie für einen direkten Vergleich der beiden Therapien wurde nicht identifiziert. Nichtsdestotrotz belegen die Ergebnisse der METRIC-Studie, dass unter Trametinib ähnlich wie unter Vemurafenib gegenüber der Chemotherapie eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV erreicht wird und Trametinib deshalb insbesondere für Patienten mit Intoleranz oder Kontraindikation gegenüber BRAF-Inhibitoren eine wichtige Therapiealternative darstellt. Aufgrund der hohen Evidenzstufe (Stufe Ib), der guten Studienqualität sowie der Validität der Endpunkte ist die Aussagekraft der Nachweise grundsätzlich als „hoch“ einzuschätzen. Der Zusatznutzen von Trametinib begründet sich dabei wie folgt:

In der Kategorie **„Mortalität“** zeigte sich unter Trametinib eine deutliche Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit. So belegt die ITT-Auswertung des ersten Datenschnitts trotz der hohen Cross-over-Raten und der damit einhergehenden Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten von Trametinib eine signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos unter Trametinib (HR = 0,54 [0,32 – 0,92]; p = 0,0136). Auch die Ergebnisse der weiteren Datenschnitte bestätigen einen Überlebensvorteil für Trametinib mit einer bedeutsamen Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von 11,3 Monaten im Chemotherapie-Arm auf 15,6 Monate Trametinib-Arm. Gegenüber der Chemotherapie wird somit eine mindestens moderate Verlängerung der Lebensdauer erreicht, was nach den Vorgaben der AM-NutzenV als ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Trametinib zu werten ist.

In der Kategorie **„Morbidität“** ergibt sich der Zusatznutzen von Trametinib aus der anhaltenden Reduktion der Tumorlast sowie der deutlichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, was für die Patienten nicht zuletzt durch die Wahrnehmung einer längerfristigen Krankheitskontrolle sowie den Abstand von einer lebensbedrohlichen Situation als spürbare Linderung der Erkrankung erfahrbar ist. Dies wird auch durch Vorteile von Trametinib in Bezug auf den Endpunkt „Krankheitssymptomatik“ sowie die Nutzendimension „**gesundheitsbezogene Lebensqualität“** bestätigt. Nach den Kriterien der AM-NutzenV rechtfertigt dies ebenfalls die Ableitung eines **beträchtlichen Zusatznutzens** für Trametinib.

Wie die Ergebnisse zur **Verträglichkeit** zeigen, lassen sich aus den verfügbaren Daten keine Anhaltspunkte für einen höheren Schaden durch Trametinib ableiten. Mit der Behandlung assoziierte unerwünschte Ereignisse werden als tolerabel und gut behandelbar eingeschätzt und führen somit **nicht zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens**.

Die Ergebnisse der METRIC-Studie belegen damit unter Trametinib eine „bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens“ im Sinne der AM-NutzenV, insbesondere eine „moderate Verlängerung der Lebensdauer“ sowie eine „spürbare Linderung der Erkrankung“. Nach den Vorgaben der AM-NutzenV ergibt sich deshalb für Patienten mit Intoleranz oder Kontraindikation gegenüber BRAF-Inhibitoren ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Trametinib gegenüber der Standard-Chemotherapie. Da die Zielpopulation auch Patienten ohne Unverträglichkeit von BRAF-Inhibitoren umfasst, für die ein möglicher Zusatznutzen von Trametinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib aufgrund des Fehlens von Vergleichen aber unklar bleibt, wird in der Gesamtschau ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** abgeleitet. Zusammenfassend führt Trametinib wie auch Vemurafenib gegenüber der Chemotherapie zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit sowie einer deutlichen Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und der Remissionsraten. Trametinib zeigt jedoch ein differierendes Nebenwirkungsprofil, das sich vor allem in Bezug auf das Auftreten kutaner Zweitneoplasien als vorteilhaft erweist. Trametinib stellt deshalb eine wertvolle Alternative im Therapiespektrum dar, von der insbesondere Patienten mit bekannter Kontraindikation gegen BRAF-Inhibitoren sowie Patienten, die im Therapieverlauf eine Intoleranz entwickeln, profitieren.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Zusatznutzens von Trametinib (Mekinist®) als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation. Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der besten verfügbaren Evidenz. Patientenrelevante Endpunkte im Indikationsgebiet sind *Mortalität* (Gesamtüberleben), *Morbidität* (Progressionsfreies Überleben, Tumoransprechen, Krankheitssymptomatik), *gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Verträglichkeit*.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der

Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

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

Die zur Beantwortung der oben formulierten Fragestellung relevanten Studien wurden anhand der folgenden Kriterien selektiert:

Patientenpopulation

Gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet sind für die Nutzenbewertung von Trametinib in der Monotherapie Studien zu berücksichtigen, die erwachsene Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom einschließen (1).

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Trametinib (Mekinist®) als Monotherapie. Nach den Angaben der Fachinformation soll Trametinib in einer Dosierung von 2 mg einmal täglich (QD) eingesetzt werden. Beim Auftreten von Nebenwirkungen können Dosisreduktionen, eine Unterbrechung oder ein Abbruch der Behandlung erforderlich sein. Eine Dosisreduktion von Trametinib auf weniger als 1 mg QD wird nicht empfohlen (1).

Vergleichsintervention

Als Vergleichstherapie wird nach den Vorgaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) Vemurafenib definiert (2). Entsprechend der Fachinformation beträgt die Dosierung von Vemurafenib 960 mg zweimal täglich (3).

Endpunkte

Gemäß § 2 Absatz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels zu verstehen als der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden Studien berücksichtigt, die Ergebnisse zu mindestens einem der folgenden Endpunkte berichten, die den patientenrelevanten therapeutischen Effekt von Trametinib wiedergeben:

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben
- Tumoransprechen
- Krankheitssymptomatik
  - z. B. gemessen anhand der Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC-QLQ-C30)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- z. B. gemessen anhand der Skalen zur Lebensqualität des EORTC-QLQ-C30 (Globalskala und Funktionsskalen) bzw.
- European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D)

Verträglichkeit (therapieassoziierte Morbidität)

Auf Patientenrelevanz und Validität der entsprechenden Endpunkte wird in Abschnitt 4.2.5.2 näher eingegangen.

Studientypen

Für die Beantwortung der oben formulierten Fragestellung ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trials, RCTs) möglich und praktisch durchführbar. Da sie die höchste Ergebnissicherheit aufweisen, sollen nur RCTs in die Nutzenbewertung einbezogen werden (4).

Studien, für die weder eine Volltext-Publikation noch ein Studienbericht oder ein ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister verfügbar sind, werden aus der Bewertung ausgeschlossen, da bei Fehlen umfassender Informationen Verzerrungspotenzial und Ergebnissicherheit der Studie nicht bewertet werden können. Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen, sowie tierexperimentelle Studien und In-vitro-Untersuchungen bleiben ebenfalls unberücksichtigt.

Eine Übersicht über die allgemeinen Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien für die Nutzenbewertung ist in Tabelle 4-2 dargestellt.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien für die Selektion von Studien zur Nutzenbewertung von Trametinib

Einschlusskriterien		
E1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation
E2	Intervention	Trametinib als Monotherapie
E3	Vergleichstherapie	Vemurafenib
E4	Endpunkte	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: • Gesamtüberleben • Progressionsfreies Überleben • Tumoransprechen • Linderung der Krankheitssymptomatik (erfasst über validierte Instrumente wie z.B. die Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erfasst anhand validierter Instrumente, wie z.B. dem EORTC-QLQ-C30 oder EQ-5D) • Verträglichkeit
E5	Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs)
E6	Studiendauer	keine Beschränkung
Ausschlusskriterien		
A1	Studien, für die weder eine Volltext-Publikation noch ein Studienbericht oder ein ausführlicher Ergebnisbericht in einem Studienregister verfügbar sind oder für die noch keine Ergebnisse vorliegen	
A2	Review, Übersichtsartikel, Kommentar, Survey, Note, Editorial, Letter, Erratum oder andere Sekundärpublikationen	
A3	Tierexperimentelle Studien, In-vitro-Untersuchungen	
Abkürzungen: EORTC-QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D, European Quality of Life-5 Dimensions; RCT, Randomized Controlled Trial		

Für einen unter Umständen notwendigen indirekten Vergleich von Trametinib und Vemurafenib sind zum einen auf der Seite von Trametinib und zum anderen auf der Seite von Vemurafenib solche Studien zu selektieren, die eine gemeinsame Vergleichsintervention verwenden (Brückenkomparator). Um eine umfassende und lückenlose Auswahl der hierfür geeigneten Studien zu gewährleisten, müssen die obenstehend genannten allgemeinen Ein- und Ausschlusskriterien in Teilen präzisiert und an die tatsächlichen Gegebenheiten angepasst werden. Die konkret bei der Selektion der Rechercheergebnisse für die vorliegende Nutzenbewertung angewandten Kriterientabellen finden sich in den Abschnitten 4.3.1.1.2 und 4.3.2.1.1.2.

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 0, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie dem Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Die bibliografische Literaturrecherche zielte primär darauf ab, alle Publikationen zu Trametinib bzw. zur zVT Vemurafenib im Indikationsbereich „Melanom“ zu erfassen. Für jede Datenbank wurde eine eigene adaptierte Suchstrategie verwendet.

Die vollständigen Suchstrategien sind im Anhang 4-A dokumentiert. Dabei wurde die Suche so sensitiv wie möglich gehalten. So wurden keinerlei Einschränkungen bezüglich des Zeitpunktes der Veröffentlichung und der Sprache getroffen. Allerdings wurde der Studientyp in den Datenbanken EMBASE und MEDLINE mit Hilfe des Filters nach Wong et al. (5) auf „randomisierte kontrollierte Studie“ beschränkt, um das Verzerrungspotenzial auf Studienebene so weit wie möglich niedrig zu halten. Die Suchen wurden am 15. Juli 2015 durchgeführt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/) durchgeführt werden. Optional

kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

Die Recherche erfolgte in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und Klinische Prüfungen PharmNetBund sowie über das International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. Die Recherche wurde sowohl für das zu bewertende Arzneimittel Trametinib als auch, für mögliche indirekte Vergleiche, für die zVT Vemurafenib durchgeführt. Um die Sensitivität der Suche so hoch wie möglich zu halten, wurden die Schlagwörter auf „melanoma" sowie "trametinib" oder „vemurafenib" bzw. entsprechende Alternativbegriffe beschränkt. Die jeweiligen Suchstrategien und die vollständigen Rechercheergebnisse sind in Anhang 4-B dokumentiert. Die Suchen in den Studienregistern erfolgten am 24. Juli 2015.

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 Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Liste der Treffer wurde auf Grundlage der prädefinierten Selektionskriterien von zwei Reviewern unabhängig voneinander bewertet. Publikationen, die eines der Ausschluss-kriterien erfüllten bzw. eines der Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden ausgeschlossen. Die Volltexte der potentiell relevanten Studien wurden erneut anhand der prädefinierten Kriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Etwaige Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern wurden diskutiert und im Konsens gelöst.

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 0):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise wurde das Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studie sowohl unter allgemeinen (endpunktübergreifenden) als auch unter endpunktspezifischen Aspekten beurteilt. Dazu wurde vornehmlich der Studienbericht (Clinical Study Report, CSR) sowie verfügbare Volltextpublikationen herangezogen. Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt (bzw. jede Operationalisierung) richtet sich nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F. Die eingesetzte Methodik weicht somit nicht von der oben beschriebenen Methodik ab.

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 0, 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-Statements[3] 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.

[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.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen randomisierten kontrollierten Studien erfolgt anhand der durch das CONSORT-Statement vorgegebenen Standards. Für alle Studien werden gemäß Dossiervorlage Items 2b bis 14 in Anhang 4-E ausgefüllt und Flow-Charts erstellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 0 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

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

Patientencharakteristika

Zur Beschreibung der Studienpopulationen der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien werden sowohl demografische Daten als auch krankheitsspezifische Charakteristika dargestellt, um die jeweiligen Patientenkollektive in Bezug auf die Krankheitsschwere und die Verteilung möglicher prognostischer Faktoren adäquat zu beschreiben.

Folgende Patientencharakteristika werden – soweit verfügbar – berücksichtigt:

- Demographie
  - Alter zu Studienbeginn
  - Geschlecht
- Krankheitsspezifische Daten
  - Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (0; ≥1)

- Metastasierung (M0; M1a, M1b; M1c; Missing)
- Tumor Stadium (IIIc; IV)
- Laktatdehydrogenase-Wert (LDH) [>ULN; ≤ULN; Missing]
- Anzahl der Metastasen (<3; ≥3)
- BRAF-Mutationsstatus (V600E; V600K)
- Vorbehandlung mit Chemotherapie
- Viszerale Erkrankung
- Hirnmetastasen in der Vorgeschichte und ihre Behandlung
- Dauer der Erkrankung (Zeit seit der Erstdiagnose)

Zusätzlich zur Charakterisierung der Studienpopulationen werden auch die Therapieabbrüche in den einzelnen Behandlungsarmen berichtet.

Endpunkte

Zur Darstellung des medizinischen Zusatznutzens werden gemäß § 3 Abs. 2 und 1, 5. Kap. VerfO des G-BA Ergebnisse zu den folgenden Endpunkte herangezogen:

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben
- Tumoransprechen
- Krankheitssymptomatik
  - z. B. gemessen anhand der Symptomskalen (EORTC-QLQ-C30)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- z. B. gemessen anhand der Skalen zur Lebensqualität des EORTC-QLQ-C30 (Globalskala und Funktionsskalen) bzw.
- European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D)

Verträglichkeit (therapiebedingte Morbidität)

- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse
- Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥3)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (MedDRA SOC)

Die Patientenrelevanz der oben genannten Endpunkte begründet sich dabei wie folgt:

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben ist definiert als der Zeitraum von Studienbeginn bis zum Tod des Patienten ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache und gilt unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt (4). Bei der Behandlung onkologischer Erkrankungen stellt die Verlängerung des Überlebens des Patienten in der Regel ein herausragendes Therapieziel dar (6). Aufgrund der unbeeinflussbaren Definition des gemessenen Ereignisses wird das Gesamtüberleben im Allgemeinen als der zuverlässigste Endpunkt in der Onkologie betrachtet.

Eine Abbildung des Gesamtüberlebens ist in Studien zu onkologischen Interventionen allerdings oft ein Parameter von umstrittenem Wert, da der Einfluss nachfolgender Therapien nicht berücksichtigt wird und so der individuelle Beitrag der Studienmedikation als einzelne Komponente des Therapieschemas der Patienten auf die Überlebenszeit oft nicht korrekt quantifiziert werden kann (7).

Zudem lassen Ethikkommissionen bei onkologischen Studien häufig die Möglichkeit eines Wechsels zu einer Open-Label-Verum-Therapie bereits im Studiendesign festschreiben, insbesondere, wenn Therapiealternativen im Anschluss an die Studienmedikation fehlen. Dies bedeutet, dass Patienten verblindet in die Therapiearme randomisiert werden und bei Vorliegen von definierten Kriterien den Therapiearm wechseln können, z. B. wenn ein Progress diagnostiziert wird, aber auch wenn ein Effekt der zu untersuchenden Intervention als nachgewiesen oder wahrscheinlich gilt. In letzterem Fall wird so aus ethischen Gründen gewährleistet, dass Patienten des Vergleichsarms ebenfalls die nachgewiesen oder mutmaßlich effektivere Medikation erhalten. In die statistische Auswertung gehen dann allerdings bei einer – im Allgemeinen geforderten – Auswertung nach Intention-To-Treat (ITT) im Vergleichsarm auch die Effekte der medizinischen Intervention nach Wechsel der Therapie mit ein. Die Vergleichsgruppe zeigt somit höhere Effekte – eben die Effekte, die durch den Therapiewechsel zusätzlich erzielt wurden – als ohne ein solches Cross-over Design sichtbar wären, während der inkrementelle Effekt sinkt (7). Das Ausmaß eines solchen verzerrenden Effekts ist im Besonderen vom Anteil der Patienten im Vergleichsarm abhängig, die das Cross-over in Anspruch nehmen. Da dieser Anteil bei späteren Datenschnitten ansteigt, wird die Aussagekraft von späteren Analysen des Gesamtüberlebens, trotz fortgeschrittener „Reife“ der Daten, geringer und somit schwieriger zu interpretieren. Eine Studiendurchführung mit einem durch derartige Faktoren nicht beeinflussten Endpunkt (wie z. B. PFS) als primärem und OS lediglich als sekundärem Endpunkt gehört daher in onkologischen Anwendungsgebieten mittlerweile zum anerkannten Standard (8).

Die Operationalisierung des Gesamtüberlebens war in den beiden für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Studien identisch. In der METRIC-Studie wurde das Gesamtüberleben als sekundärer Endpunkt ausgewertet. Für Patienten im Vergleichsarm bestand, nach Amendment 1 des Studienprotokolls (18. Oktober 2010), somit quasi von Studienbeginn an, im Fall einer Progression die Möglichkeit eines Behandlungswechsels zu Trametinib (Cross-over). Als primärer Endpunkt wurde dementsprechend das progressionsfreie Überleben betrachtet. Nachdem die präspezifizierte primäre Analyse des PFS einen bedeutsamen und signifikanten Vorteil von Trametinib gezeigt hatte, konnten Patienten im Chemotherapie-Behandlungsarm zudem nach Ermessen des Prüfarztes bereits vor Krankheitsprogress auf die Therapie mit Trametinib wechseln. In der Studie BRIM-3, die auf Seiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen wird, war das Gesamtüberleben neben dem progressionsfreien Überleben einer der beiden ko-primären Endpunkte. Ein Behandlungswechsel nach Progress war erst nach dem ersten Datenschnitt erlaubt.

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben ist definiert als Zeitraum zwischen der Randomisierung und dem frühesten Zeitpunkt einer Krankheitsprogression oder des Todes durch jedwede Ursache. Die Bewertung der Progression erfolgt dabei anhand der standardisierten und etablierten RECIST-Kriterien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) (9).

Für Patienten im zu untersuchenden Indikationsgebiet, bei denen eine Heilung nicht mehr zu erwarten ist und bei denen deshalb die Palliation im Vordergrund steht, stellt die Verzögerung der Krankheitsprogression ein zentrales Therapieziel dar. So geht dem Tod im Allgemeinen eine Progression der Erkrankung voraus. Durch das Fortschreiten der Metastasierung kommt es außerdem zur Zunahme von krankheitsbedingten Symptomen wie Schmerzen, Fatigue und Bewegungseinschränkungen, die mit einem allgemeinen Verlust an Lebensqualität sowie Einschränkungen in Bezug auf die Teilnahme am beruflichen und sozialen Leben assoziiert sind (10). Insbesondere Hirnmetastasen, welche bei mehr als 30% der Patienten im Verlauf eines metastasierten Melanoms auftreten (11, 12), rufen durch die lokale Raumforderung und damit verbundene Ödeme häufig schwerwiegende physische, kognitive und neurologische Symptome wie Ausfallerscheinungen, epileptische Anfälle, Persönlichkeits- und Stimmungsänderungen, Kopfschmerzen, Verwirrtheit sowie Übelkeit und Erbrechen hervor (13, 14). Daneben können im Zusammenhang mit der Diagnose eines Melanoms und insbesondere bei Progression der Erkrankung psychische Belastungen wie Ängste und Depressionen auftreten (15-17). Umgekehrt kann durch den Einsatz von Therapien, die die Tumorprogression hemmen, oftmals eine Stabilisierung der Tumorsymptomatik über längere Zeiträume erreicht werden. Da eine Verlängerung der krankheitsfreien Zeit für den Patienten gerade angesichts

von Symptomatiken, wie sie beim fortgeschrittenen Melanom beschrieben werden, wertvoll ist, weist ein zusätzliches Intervall ohne Progression der Erkrankung somit einen hohen patientenrelevanten Nutzen auf (18). Des Weiteren können Folgetherapien, die mit dem Progress eingeleitet werden müssen und möglicherweise mit schweren Nebenwirkungen assoziiert sind, wie es beispielsweise für die Ganzhirnbestrahlung bei der Behandlung von Hirnmetastasen der Fall ist, hinausgezögert werden, was für die Patientinnen und Patienten ebenfalls als direkter Nutzen der Therapie erfahrbar ist. Nicht zuletzt ist für die Betroffenen auch die Wahrnehmung, dass die aktuelle Therapie wirkt und die Erkrankung stabil bleibt ein nicht zu unterschätzender Faktor für die psychische Stabilität. Die Zeit, die der Patient ohne Progression und damit ohne unmittelbare Todesängste verbringen kann, sowie der Abstand von einer lebensbedrohlichen Situation sind deshalb ebenfalls als unmittelbar patientenrelevant zu werten (19-22). Tatsächlich gehört die Messung des progressionsfreien Überlebens als Endpunkt bei einer Vielzahl von onkologischen Indikationen zum Standard. Dieses Vorgehen wird auch in der Leitlinie „Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man“ der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) empfohlen (8). Auch die EMA sieht die Verlängerung des PFS als klinisch relevant per se an, und das sogar bei gleichzeitiger Abwesenheit einer dokumentierten Verbesserung des OS (23).

Durch das Hinauszögern des Fortschreitens der Erkrankung, d.h. eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, erhält der Patient zudem die Möglichkeit, zu einem späteren Zeitpunkt weitere Therapien zu erhalten. Neuartige, sich unter Umständen noch in der Entwicklung befindliche Medikamente, die erst später zugelassen oder in klinischen Studien verfügbar werden, können durch den „Zeitgewinn“ somit weitere Therapieoptionen für den Patienten darstellen. Durch den Einsatz mehrerer effektiver Therapien kann in Zukunft möglicherweise eine „Chronifizierung“ der Erkrankung erreicht werden, d.h. eine Tumorkontrolle über einen langen Zeitraum, um damit die Prognose für Patienten mit metastasiertem Melanom signifikant zu verbessern. Das progressionsfreie Überleben stellt, wie das Gesamtüberleben, einen umfassenden und integrativen Endpunkt dar, der die Wirksamkeit und die Sicherheit eines Arzneimittels beinhaltet (24). Der Endpunkt setzt sich aus den Komponenten Progression und Tod zusammen; somit gehen auch etwaige das Leben verkürzende unerwünschte Effekte des Arzneimittels in die Beobachtung ein.

Zusammenfassend ist PFS beim metastasierten Melanom als Zielgröße der Morbidität und als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen.

Die Operationalisierung des PFS war in den in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien identisch. Die Beurteilung der Tumorprogression wurde durch den Prüfarzt mit Hilfe

bildgebender Verfahren auf Basis der standardisierten RECIST-Kriterien (Version 1.1) vorgenommen.

Tumoransprechen

Der Endpunkt „Tumoransprechen“ umfasst im vorliegenden Nutzendossier die Gesamtansprechrate (overall response rate, ORR) sowie die Dauer des Ansprechens. Es wird dabei als vollständiges oder partielles Ansprechen operationalisiert, das wie das progressionsfreie Überleben mit Hilfe bildgebender Verfahren auf Basis der standardisierten RECIST-Kriterien bestimmt wird (9).

Bei der Behandlung onkologischer Erkrankungen in der fortgeschrittenen Situation wie beim metastasierten Melanom stellt das Tumoransprechen als direktes Maß für das Ansprechen auf die Therapie und die Verringerung der Tumorlast sowohl ein valides Messinstrument als auch ein bedeutsames Therapieziel dar (25, 26). Durch eine Reduktion der Tumorlast kann die tumorbedingte Symptomatik verringert, der Allgemeinzustand verbessert und die Progression der Erkrankung aufgehalten werden (19, 20, 25). Das Erreichen eines vollständigen Ansprechens ist bei Patienten mit metastasiertem Melanom außerdem mit einer Verlängerung des Gesamtüberlebens assoziiert (27). Als Parameter für die Morbidität des Patienten und den klinischen Progress der Erkrankung ist das Tumoransprechen damit in hohem Maße patientenrelevant (20).

Krankheitssymptomatik

Symptome sind die vom Patienten wahrgenommenen Krankheitszeichen. Die Symptome der Erkrankung stellen für die Patienten eine Belastung dar und stehen als Maß sowohl für die Verschlechterung des Gesundheitszustands als auch für eine Beeinträchtigung der Alltagsfunktion und der Lebensqualität (10, 28). Eine Linderung der Krankheitssymptomatik, bzw. das Hinauszögern der Verschlechterung der Symptome ist folglich ein patientenrelevanter Endpunkt.

Zur Erhebung der Krankheitssymptomatik werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens herangezogen. Bei diesem Fragebogen handelt es sich um ein validiertes Instrument zur Erhebung patientenberichteter Zielgrößen, mit dem neben der Lebensqualität auch generelle Symptome von Krebspatienten erfasst werden (29). Auch das IQWiG bestätigt, dass es sich bei dem Fragebogen um ein validiertes Messinstrument handelt, das sich grundsätzlich für die Nutzenbewertung eignet und zieht die Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 zur Erhebung der Krankheitssymptome von Melanompatienten heran (30-33).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist eine wichtige Zielgröße bei der medizinischen Versorgung krebskranker Patienten (6). Sie spiegelt direkt die Auswirkungen der Erkrankung bzw. deren Linderung auf das Befinden des Patienten und seinen Alltag wider. Auch der Erhalt der Lebensqualität stellt gerade in der palliativen Situation, die auf Dauer fast immer mit einer Verschlechterung der Lebensqualität einhergeht, einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung mittels der Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und EQ-5D erfasst.

Alle Daten zu patientenberichteten Zielgrößen wurden in der Studie MEK114267 (METRIC) zu Studienbeginn (Baseline) und in regelmäßigen Abständen bis zur Feststellung einer Krankheitsprogression sowie 6 Wochen nach der Progression erhoben. Die Analyse der Daten erfolgte deskriptiv anhand der Veränderungen der Scorewerte im Vergleich zum Ausgangswert. Um einerseits die unterschiedlichen Beobachtungsdauern adäquat zu berücksichtigen und andererseits einen weiteren Aspekt der Beschreibung der Lebensqualität (oder Symptomatik), nämlich die Stabilisierung derselben in einem nicht kurativen Behandlungs-Setting zu beschreiben, wäre die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität (oder Symptomatik) notwendig gewesen. Auf eine solche Zusatzanalyse wurde verzichtet, da aufgrund der Verwendung unterschiedlicher Fragebögen sowie methodischer Bedenken die Möglichkeit eines indirekten Vergleichs mit den Daten der zVT Vemurafenib verworfen werden musste. Im vorliegenden Dossier erfolgt die Darstellung daher ausschließlich analog zu den im Studienbericht präsentierten Auswertungen, ohne zusätzliche Analysen.

EORTC-QLQ-C30

Der QLQ-C30-Fragebogen der EORTC ist spezifisch für die Erfassung der Lebensqualität von Krebspatienten entwickelt und validiert (29). Er besteht aus einer Globalskala (allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität) und fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion), über die die wichtigsten Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben werden, sowie einigen Symptomskalen bzw. Einzel-Items, die die häufigsten von Tumorpatienten berichteten Symptome (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö) und zusätzlich den Punkt finanzielle Schwierigkeiten erfassen (29). Osoba und Kollegen beschreiben außerdem die Ableitung einer klinisch relevanten Differenz (minimal important difference, MID) durch den Fragebogen (34). Dementsprechend wird eine Veränderung der Skala von 5-10 Punkten vom Patienten als „gering“ empfunden, eine Veränderung um 10-20 Punkte als „moderat“ und eine Veränderung von mehr als 20 Punkten als „sehr groß“. Bei dem EORTC-QLQ-C30 handelt es sich somit um ein etabliertes und validiertes Messinstrument, das die Lebensqualität adäquat

erfasst und klinisch relevante Änderungen darzustellen vermag (29, 34). Auch das IQWiG bestätigt, dass das Instrument als valide und für die Bewertung der Lebensqualität relevant angesehen werden kann (31, 35-38). Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wurden dabei – gemäß der Vorgehensweise des IQWiG sowie der Bewertungspraxis des G-BA – die Globalskala und die Funktionsskalen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen, während die Symptomskalen und die Einzelsymptome zur Messung der Krankheitssymptomatik dienten (30, 36, 38-40).

EQ-5D

Die Erhebung der Lebensqualität erfolgte außerdem mit Hilfe des EQ-5D-Fragebogens. Der EQ-5D ist ein indikationsübergreifendes Instrument, das fünf Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfasst und zusätzlich eine visuelle Analogskala (VAS) zur Selbstbewertung des aktuellen Gesundheitszustands enthält (41). Als validiertes Erhebungsinstrument wird der EQ-5D regelmäßig zur Erfassung von Lebensqualitäts-Parametern in onkologischen Studien eingesetzt (41, 42). Konsequenterweise stellt auch das IQWiG fest, dass der Fragebogen grundsätzlich als valide angesehen werden kann und die Ergebnisse für Nutzenbewertungen relevant sind (30, 36). Da nur die mit Hilfe der visuellen Analogskala vorgenommen Bewertung durch den Patienten selbst erfolgt, schließt das IQWiG im Allgemeinen nur diese in die Nutzenbewertung ein, weshalb auch im vorliegenden Fall so verfahren wird (siehe auch Modul 4A, Abschnitt 4.2.5.2 für eine ausführliche Diskussion hierzu).

Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse haben einen direkten Einfluss auf den Gesundheitszustand eines Patienten und sind damit als Endpunkt unmittelbar patientenrelevant. Sie reflektieren vor allem in Form der therapieassoziierten, unerwünschten Ereignisse die Verträglichkeit der Therapie (therapieassoziierte Morbidität), wobei Klassifikation, Schwere und Häufigkeit der Ereignisse Kriterien zur Differenzierung darstellen. Ergänzend zu den Wirksamkeitsendpunkten dient die Dokumentation unerwünschter Arzneimittelwirkungen der Nutzen-Risiko-Bewertung. Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse in den in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien erfolgte gemäß internationalen Standards und ist somit validiert.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden neben der Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen sowie der Häufigkeit schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE Grad ≥3), schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, Ereignisse von besonderem Interesse auf Basis einzelner Systemorganklassen (SOCs gemäß MedDRA-Kodierung) betrachtet. Die Auswahl der relevanten SOCs erfolgte dabei anhand der Fachinformationen zu Vemurafenib und zu Trametinib (1, 3). Darüber hinaus

wurde die Festlegung relevanter Nebenwirkungen im Rahmen der bereits abgeschlossenen Nutzenbewertungen zu Vemurafenib berücksichtigt (43, 44). Die detaillierte Darstellung der ausgewählten SOCs in Tabelle 4-3 zeigt, dass auch spezifische Nebenwirkungen der Substanzen sowie bekannte Klasseneffekte der BRAF- und MEK-Inhibitoren gut abgebildet werden. Beispielsweise werden die unter der Therapie mit BRAF-Inhibitoren gehäuft auftretenden sekundären kutanen Neoplasien wie Plattenepithelkarzinome und Keratoakanthome durch die Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen" dargestellt. Der SOC-Begriff „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes" erfasst die insbesondere unter Vemurafenib beobachteten Lichtempfindlichkeitsreaktionen sowie andere kutane Nebenwirkungen wie Hautausschlag, Pruritus, Alopezie und Hand-Fuß-Syndrom, die Bestandteil des Nebenwirkungsprofils beider Wirkstoffe sind. Ophthalmologische sowie kardiale Probleme, die als typische Klasseneffekte der MEK-Inhibitoren gelten, werden über die SOCs „Augenerkrankungen" und „Herzerkrankungen" operationalisiert. Außerdem wurden für den direkten Vergleich mit der Chemotherapie mit Dacarbazin und Paclitaxel auch die für diese Wirkstoffe spezifischen Nebenwirkungen über die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems" berücksichtigt.

In beiden für die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurden unerwünschte Ereignisse anhand naiver Proportionen ausgewertet, ohne Berücksichtigung der unterschiedlich langen Beobachtungsdauern in den Behandlungsarmen. Eine adäquate Methode zur Berücksichtigung der variablen Beobachtungszeiten stellt die Auswertung der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses mit Hilfe von Überlebenszeitanalysen (Cox-Regression) dar. Da die Durchführung eines indirekten Vergleichs mit den Daten der zVT aufgrund methodischer Bedenken nicht möglich war, wurde jedoch auf die Erstellung derartiger Zusatzanalysen verzichtet und die Daten ausschließlich analog zu der im Studienbericht präsentierten Auswertung der Ergebnisse auf Basis naiver Proportionen dargestellt.

Tabelle 4-3: Übersicht über die für die Nutzenbewertung relevanten Systemorganklassen

Systemorganklasse (SOC)	**Spezifische Nebenwirkungen***	**Wirkstoff**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fatigue	Vemurafenib Trametinib
	Periphere Ödeme	Trametinib
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit Erbrechen Diarrhö	Vemurafenib Trametinib
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag Pruritus Trockene Haut Alopezie Hand-Fuß-Syndrom	Vemurafenib Trametinib
	Hyperkeratose Lichtempfindlichkeitsreaktion	Vemurafenib
	Akneiforme Dermatitis	Trametinib
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	Kutanes Plattenepithelkarzinom Keratoakanthom Papillom Neue primäre Melanome	Vemurafenib
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Vemurafenib
Skelettmuskulatur-, Bindegewebe- und Knochenerkrankungen	Arthralgie	Vemurafenib
Ernährungs- und Stoffwechselstörungen	Appetitlosigkeit	Vemurafenib
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie Leukopenie Neutropenie Thrombozytopenie Knochenmarksuppression	Dacarbazin, Paclitaxel
Augenerkrankungen	Sehstörungen Retinopathie Netzhautvenenverschluss	Trametinib
Gefäßerkrankungen	Hypertonie	Trametinib
Herzerkrankungen	Linksventrikuläre Dysfunktion Verringerte Auswurffraktion†	Trametinib
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Interstitielle Lungenkrankheit / Pneumonitis	Trametinib

* Als Quellen für das Auftreten spezifischer Nebenwirkungen dienten die Übersichtsarbeiten von Welsh und Corrie (45) und Mavropoulos und Wang (46). Zusätzliche Informationen wurden den Primärpublikationen klinischer Studien zu Vemurafenib (47-49) und Trametinib (50, 51) sowie den Fachinformationen zu Dacarbazin bzw. Paclitaxel (52-54) entnommen.

† erfasst wird ausschließlich das patientenrelevante Konzept der symptomatisch verringerten Auswurffraktion

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[4] 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 sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[5] werden.

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

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

[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.*

Da bei der Suche nach Studien für diese Nutzenbewertung keine direkt vergleichende Studie identifiziert wurde und für einen indirekten Vergleich nur eine randomisierte kontrollierte Studie auf jeder Seite des indirekten Vergleichs als relevant eingestuft wurde, entfällt die Durchführung von Meta-Analysen. Auf eine Beschreibung der Methodik für Meta-Analysen wird daher verzichtet.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Sensitivitätsanalysen dienen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse und damit der Schlussfolgerung gegenüber der Variation methodischer Faktoren.

Die Ergebnisse von Sensitivitätsanalysen für die Studie zu Trametinib sind gemäß den Vorgaben im Abschnitt 4.3.1.3.1 unter dem jeweiligen Endpunkt dargestellt.

Im Rahmen der Auswertung der zulassungsbegründenden Studie für Trametinib in der Monotherapie (METRIC) wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

Für die Wirksamkeitsendpunkte wurde neben der ITT-Population die Primäre Wirksamkeitspopulation (Primary Efficacy Population, PEP) als Auswertungspopulation betrachtet. Diese Population ist eine Subpopulation der ITT-Population und umfasst Patienten mit V600E-BRAF-Mutation ohne Hirnmetastasen in der Vorgeschichte. Die PEP wurde für die primäre Wirksamkeitsanalyse der METRIC-Studie herangezogen.

Progressionsfreies Überleben

A priori geplante Sensitivitätsanalysen für die PEP und ITT-Studienpopulation:

1. Auswertung der Daten zum PFS, die verblindet von einem unabhängigen, zentralen Komitee bewertet wurden.
2. Wiederholung der primären Analyse, wobei Patienten mit symptomatischem Progress als Patienten mit PFS-Ereignis gezählt und nicht zum Zeitpunkt des symptomatischen Progresses zensiert werden.
3. Wiederholung der primären Analyse, wobei der erweiterte Loss-to-follow-up (zwei oder mehr geplante Visiten wurden nicht durchgeführt oder sind nicht auswertbar) oder der Beginn einer neuen Krebstherapie für die Zensierung der Patienten nicht berücksichtigt wird. Das bedeutet, dass Patienten ohne Progress zu ihrem letzten dokumentierten Zeitpunkt, unabhängig von einem erweiterten Loss-to-follow-up oder dem Beginn der neuen Krebstherapie, zensiert werden.
4. Durchführung einer Cox-Regression mit schrittweiser Selektion der Kovariaten, wobei die Behandlung als fester Faktor im Modell enthalten ist. Alle möglichen Effektmodifikatoren leiten sich aus den in Abschnitt 4.2.5.2 dargestellten Patientencharakteristika und möglichen prognostischen Faktoren für Melanompatienten (32, 33) ab. Die Faktoren BRAF-Mutation, Hirnmetastasen in der Vorgeschichte, Vorbehandlung mit Chemotherapie wegen fortgeschrittenem oder metastasiertem Melanom, Vorbehandlung mit Immuntherapie, Laktatdehydrogenase-Wert (LDH), Krankheitsstadium (ECOG), das Krankheitsstadium bei Screening, viszerale Erkrankung, Anzahl der Metastasen, Alter und Geschlecht wurden als mögliche prognostische Faktoren in dem Modell untersucht. Das Signifikanzniveau für den Ein- und Ausschluss der Kovariaten wurde auf 0,05 festgelegt.

Die für die ITT-Population durchgeführten, a priori für diese Studienpopulation geplanten Sensitivitätsanalysen für das PFS werden in Abschnitt 4.3.1.3.1.2 dargestellt. Die Sensitivitätsanalysen für die PEP-Population werden in Abschnitt 4.3.1.3.2.2 dargestellt.

Gesamtüberleben

A priori geplante Sensitivitätsanalysen für die PEP- und ITT-Studienpopulation:

1. Durchführung einer Cox-Regression mit schrittweiser Selektion der Kovariaten, wobei die Behandlung als fester Faktor im Modell enthalten ist. Alle möglichen Effektmodifikatoren leiten sich aus den in Abschnitt 4.2.5.2 dargestellten Patientencharakteristika und möglichen prognostischen Faktoren für Melanompatienten (32, 33)

ab. Die Faktoren BRAF-Mutation, Hirnmetastasen in der Vorgeschichte, Vorbehandlung mit Chemotherapie wegen fortgeschrittenem oder metastasiertem Melanom, Vorbehandlung mit Immuntherapie, Laktatdehydrogenase-Wert (LDH), Krankheitsstadium (ECOG), das Krankheitsstadium bei Screening, Viszerale Erkrankung, Anzahl der Metastasen, Alter und Geschlecht wurden als mögliche prognostische Faktoren in dem Modell berücksichtigt. Das Signifikanzniveau für den Ein- und Ausschluss der Kovariaten wurde auf 0,05 festgelegt.

2. Adjustierung des Cross-over-Effektes: Durch den nach Progress im Studienprotokoll erlaubten Wechsel von der Vergleichstherapie zur Therapie mit dem zu untersuchenden Wirkstoff werden in der Gruppe der Vergleichstherapie deutlich verlängerte Überlebenszeiten erwartet. Zur Untersuchung dieses Cross-over-Effektes auf das Gesamtüberleben wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen zur Adjustierung durchgeführt. Die Ergebnisse dieser adjustierten Analysen sind allerdings nicht gleichzusetzen mit den (theoretischen) Ergebnissen einer Studie ohne Cross-over. Somit sind die vorliegenden Analysen zum Gesamtüberleben als die im Rahmen des ethisch vorgegebenen Studiendesigns bestmögliche Annäherung an den „tatsächlichen“ aber nicht beobachtbaren Therapieeffekt zu interpretieren. Folgende Verfahren wurden verwendet:
   - Verwendung „naiver“ Methoden (wie z. B. Zensierung der Wechsler zum Zeitpunkt des Wechsels, Ausschluss der Wechsler zum Zeitpunkt des Wechsels, Verwendung der Behandlung bzw. eines Cross-over-Indikators als zeitabhängige Kovariate im Cox-Regressionsmodell)
   - Rank Preserving Structural Failure Time Model (RPSFTM)
   - Iterative Parameter Estimation Algorithm (IPE)
   - Inverse Probability of Censoring Weights (IPCW)
   - Zweistufiges Verfahren (Weibull Modelle)

   Eine detaillierte Beschreibung der angewendeten Verfahren ist bei Latimer (55) nachzulesen. Die Autoren beschreiben neben der Methodik auch die den Verfahren zugrundeliegenden Annahmen und diskutieren die Angemessenheit dieser Annahmen für die Daten der METRIC-Studie.

Post-hoc durchgeführte Sensitivitätsanalysen:

Aufgrund von Anfragen seitens der Zulassungsbehörden wurde die Auswertung des Endpunktes Gesamtüberleben mit aktuelleren Daten, basierend auf späteren Datenschnitten zum 20. Mai 2013 und 16. Mai 2014, wiederholt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

A priori waren keine Sensitivitätsanalysen geplant.

Post-hoc durchgeführte Sensitivitätsanalysen:

Die Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, ermittelt mit dem EORTC-QLQ-C30-Fragebogen sowie dem EQ-5D-Fragebogen mit zugehöriger VAS-Skala, für den Zeitpunkt des Progresses, wurde unter Berücksichtigung aller Lebensqualitätsdaten die im Zeitraum von +/- 7 Tagen vom Tag des Progresses erhoben wurden, wiederholt.

Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse)

A priori waren keine Sensitivitätsanalysen geplant.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen.

Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

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

Entsprechend den Vorgaben des G-BA und der Methodik des IQWiG (4) sollen potenzielle Effektmodifikatoren auf der Basis von Interaktionstests untersucht werden. Ein Interaktionstest untersucht, ob sich der wahre Therapieeffekt zwischen bestimmten Subgruppen unterscheidet.

Für die Zulassungsstudie zu Trametinib in der Monotherapie (METRIC), lagen Analysen zu den folgenden a priori definierten Subgruppen vor und werden entsprechend im Abschnitt 4.3.1.3.2 präsentiert.

Für die Wirksamkeitsparameter OS, PFS:

- Geschlecht (weiblich / männlich)
- Alter bei Screening in Altersklassen (<65Jahre / ≥65Jahre),
- BRAF-Mutationsstatus (V600E / V600K)
- Für Patienten mit V600E-BRAF-Mutation ohne Hirnmetastasen in der Vorgeschichte: Vorbehandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten Melanoms (vorheriger Chemotherapie / keine vorherige Chemotherapie)
- Patienten mit V600E-BRAF-Mutation ohne Hirnmetastasen in der Vorgeschichte

Die Gruppe der Patienten mit V600E-BRAF-Mutation und ohne Hirnmetastasen in der Vorgeschichte entspricht der im Studienprotokoll definierten Primären Wirksamkeitspopulation (PEP), einer Subgruppe der ITT-Population. Zu dieser Population wird keine komplementäre Population dargestellt.

Überdies waren im Studienprotokoll und Analyseplan separate Vergleiche zwischen Trametinib und Dacarbazin bzw. Trametinib und Paclitaxel geplant, für den Fall dass mindestens 20% der Dacarbazin Patienten mit Chemotherapie vorbehandelt waren bzw. mindestens 20% der Paclitaxel-Patienten keine Chemotherapie als Vortherapie erhalten hatten. Da jedoch die Mehrheit der Patienten aus dem Chemotherpie-Arm, die mit Dacarbazin behandelt wurden, nicht vorbehandelt waren und die Mehrheit der mit Paclitaxel behandelten Patienten mit einer Chemotherapie vortherapiert waren, entfiel diese Analyse wegen der Ähnlichkeit zur Subgruppen-Analyse bezüglich der Chemo-Vortherapie.

Für den primären Endpunkt der METRIC-Studie, das progressionsfreie Überleben, wurden folgende weitere präspezifizierten Subgruppenanalysen bezüglich der folgenden Effektmodifikatoren durchgeführt:

- Krankheitsstadium bei Screening (Stadium: IIIc, IV M1a, IV M1b / Stadium: IV M1c)
- Krankheitsschwere (ECOG Performance Status) bei Screening (PS =0; PS ≥1)

Außerdem erfolgte eine a priori geplante Analyse getrennt nach den Stratifikationsfaktoren der Randomisierung:

- Laktatdehydrogenase-Wert (LDH) bei Baseline (≤ obere Grenze des Normbereiches [normal] / >obere Grenze des Normbereiches [erhöht])
- Chemotherapie-Vorbehandlung

Für die Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen wurden folgende a priori bestimmten Subgruppen bzw. Effektmodifikatoren im Studienbericht ausgewertet und in Kapitel 4.3.1.3.2.3 dargestellt:

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

Weitere Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Verträglichkeit“ sowie für die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik und Lebensqualität waren in der METRIC-Studie nicht geplant und wurden auch post hoc nicht durchgeführt, da Post-hoc-Analysen von nicht präspezifizierten Subgruppen aus verschiedenen methodischen Gründen als problematisch anzusehen sind. Darüber hinaus wären Subgruppenanalysen für diese Endpunkte aufgrund einer möglichen Verzerrung durch die unterschiedlich langen Beobachtungszeiten in den Therapiearmen ohnehin nicht aussagekräftig. Für eine ausführliche Diskussion hierzu sei auf Modul 4A (Abschnitt 4.2.5.5) des vorliegenden Nutzendossiers verwiesen.

Lediglich der formalen Vollständigkeit wegen wurden für das Gesamtüberleben sowie das progressionsfreie Überleben Post-hoc-Analysen präsentiert, um die Vorgaben des G-BA bezüglich der Untersuchung von Zentrums- und Ländereffekten zu berücksichtigen. Da der Anteil der Patienten in einzelnen Zentren sowie Ländern in der eingeschlossenen Studie zu gering war, um valide Aussagen bezüglich einer möglichen Effektmodifikation treffen zu können, wurde dabei die Kategorisierung nach „Westeuropa“ und „Andere“ für eine entsprechende Subgruppenanalyse nach dem Merkmal „geographische Region“ herangezogen. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist jedoch zu beachten, dass diese Auswertungen als Post-hoc-Analysen rein explorativen Charakter aufweisen.

Um potenzielle Effektmodifikatoren zu identifizieren, wurden Interaktionstests durchgeführt. Diese beruhen auf aggregierten Daten bzw. Subgruppenergebnissen. Ein p-Wert ≥0,05 und <0,2 im Interaktionstest wurde als Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen gewertet. Ein p-Wert <0,05 wurde als Beleg für unterschiedliche Effekte bezeichnet.

Die Interaktionstests wurden jeweils für jeden Faktor separat durchgeführt. Da die Interaktionstests nicht adjustiert sind, haben sie im Beisein anderer Effektmodifikationen nur eingeschränkte Aussagekraft. Wenn für einen Endpunkt mehr als eine Effektmodifikation gefunden wird, dann ist eine sinnvolle Interpretation, die alle Effektmodifikationen zusammenfasst, also nicht möglich.

Die Auswertung der ITT-Population der METRIC-Studie entspricht wegen der Möglichkeit, im Vergleichsarm alternativ mit Dacarbazin oder Paclitaxel behandelt zu werden, nicht der Auswertungspopulation, die für den Nachweis des Zusatznutzens von Trametinib gegenüber Vemurafenib anhand eines indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator Dacarbazin benötigt wird. Deshalb wird die für das vorliegende Dossier die post-hoc definierte Teilpopulation der zu Trametinib randomisierten oder der zur Chemotherapie randomisierten und mit Dacarbazin behandelten Patienten, die DTIC-Population, herangezogen.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[7]. 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

[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.*

„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 ist[11].

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

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

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

[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.*

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Da keine direkt vergleichende Studie zwischen Trametinib und Vemurafenib identifiziert werden konnte, wurde ein adjustierter indirekter Vergleich angestrebt. Ein solcher Vergleich gilt grundsätzlich als ein für die Nutzenbewertung akzeptables Verfahren in dem Fall, dass keine direkt vergleichende Evidenz vorliegt.

Die methodische Basis eines adjustierten indirekten Vergleiches von verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten bildet ein gemeinsamer Vergleichsarm (Brückenkomparator), anhand dessen sich die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit beider Interventionen quantifizieren lassen (56). Als Brückenkomparator kommt, die Ergebnisse der Informationsbeschaffung vorwegnehmend, nur Dacarbazin in Frage (Abbildung 4-1). Auf Seiten der Vergleichsintervention wird in der BRIM-3-Studie Vemurafenib mit Dacarbazin verglichen. Auf Seiten des zu bewertenden Arzneimittels wird in der METRIC-Studie Trametintib mit Chemotherapie (Dacarbazin oder Paclitaxel) nach Wahl des Prüfarztes verglichen, wobei 62 der insgesamt 108 Patienten im Vergleichsarm (57%) Dacarbazin erhielten. Eine post-hoc Selektion der Studienpopulation, bei der für den Vergleichsarm nur diejenigen Patienten eingeschlossen werden, die mit Dacarbazin behandelt wurden, wäre in der Lage, zumindest die Basis eines adjustierten indirekten Vergleiches, nämlich den gemeinsamen Vergleichsarm, zu schaffen – vorbehaltlich der Limitationen, die durch den Bruch der Randomisierung zu erwarten sind.

Der einfache adjustierte indirekte Vergleich wird mittels eines frequentistischen Ansatzes durchgeführt (57).

Grundlage für diesen Vergleich sind folgende Beziehungen der Effektmaße und ihrer Varianz:

$$\ln \theta_{BC} = \ln \theta_{AB} - \ln \theta_{AC} \quad (1)$$

$$\mathrm{Var}(\ln \theta_{BC}) = \mathrm{Var}(\ln \theta_{AB}) + \mathrm{Var}(\ln \theta_{AC}) \quad (2)$$

Das 95%-Konfidenzintervall (KI) für $\ln \theta_{BC}$ berechnet sich als

$$\ln \theta_{BC} \pm 1.96 \times \sqrt{\mathrm{Var}(\ln \theta_{BC})} \quad (3)$$

Effektmaße, die als θ in den Formeln (1) bis (3) geeignet sind, sind das Relative Risiko (RR), das Odds Ratio (OR) sowie das Hazard Ratio (HR). Für kontinuierliche, normalverteilte Variablen entfällt die Log-Transformation vor Berechnung des indirekten Effektschätzers und seiner Streuung. Grundannahme für die Gültigkeit dieser Zusammenhänge ist die Abwesenheit bedeutsamer Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Studien (methodische Faktoren, Effektmodifikatoren). Zur Überprüfung der Ähnlichkeitsannahme

werden die eingeschlossenen Studien hinsichtlich wichtiger Eigenschaften (Ein- und Ausschlusskriterien, Patientencharakteristika, Beobachtungsdauer, etc.) charakterisiert und auf das Vorliegen von wesentlichen Unterschieden hin untersucht (klinische Heterogenität). Bei substantieller klinischer Heterogenität, die zu einer starken Verzerrung der Ergebnisse des indirekten Vergleiches führen kann, wird von der Durchführung eines solchen Vergleichs begründet abgesehen.

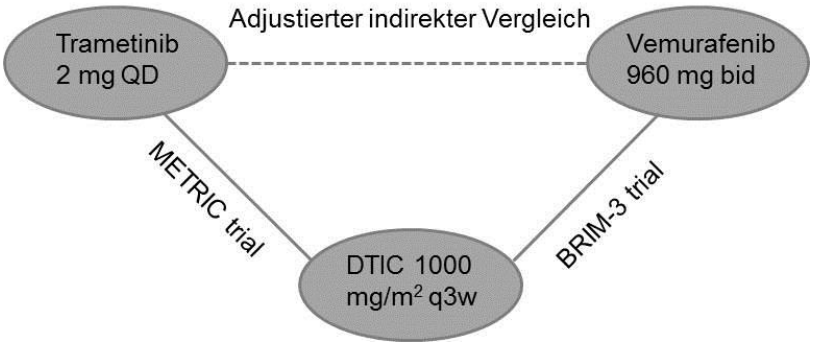


Abbildung 4-1: Netzwerkdiagramm für den Vergleich von Trametinib und Vemurafenib
Abkürzungen: QD, einmal täglich; bid, zweimal täglich; DTIC, Dacarbazin; q3w, alle 3 Wochen

Überprüfung wesentlicher Annahmen für indirekte Vergleiche

Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche

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

Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche

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

Ähnlichkeit zwischen den Studien hinsichtlich Design und Studienpopulation

Ob die Bewertung des Zusatznutzens anhand eines indirekten Vergleichs prinzipiell möglich und geeignet ist, hängt insbesondere von der Ähnlichkeit der Studien ab. Hier ist zu überprüfen, ob die Studien hinsichtlich der eingeschlossenen Patientenpopulation (speziell in Bezug auf ihrer Prognose) und hinsichtlich des Brückenkomparators hinreichend vergleichbar sind.

Durchführung eines indirekten Vergleichs im vorliegenden Nutzendossier

Die Durchführung eines indirekten Vergleichs auf Grundlage der als relevant identifizierten Studien BRIM-3 und METRIC wurde nach Sichtung aller maßgeblichen Aspekte aufgrund methodischer Bedenken verworfen. Ausschlaggebend waren die Unsicherheit hinsichtlich der Ähnlichkeit der Studienpopulationen und die in ihrem Ausmaß nicht einzuschätzenden Verzerrungen in den einzelnen Studien, die die Richtung einer Verzerrung im indirekten Vergleich nicht abschätzbar machen (siehe Abschnitt 4.3.2.1.3). Somit entfallen auch die Darstellung des Programmcodes sowie die Durchführung von Sensitivitätsanalysen.

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

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

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
MEK114267 (METRIC)	ja	nein[*]	laufend[†]	Beginn: November 2010 Datenschnitte: 26. Oktober 2011 20. Mai 2013 16. Mai 2014	Trametinib vs. Chemotherapie (Dacarbazin oder Paclitaxel)
MEK115892	nein	nein[*]	Abgeschlossen	Juli 2012 bis November 2012	Trametinib (Tablette) Trametinib (Lösung zum Einnehmen)

[*] Die Novartis Pharma GmbH hat die Rechte an dem Wirkstoff Trametinib vom Sponsor der Studie, GlaxoSmithKline, erworben.

[†] Die Studie wurde planmäßig zu Ende geführt, die Nachbeobachtung in Bezug auf das Langzeitüberleben wird jedoch noch fortgesetzt. Mit Amendment 7 des Studienprotokolls wurde festgelegt, dass die Nachbeobachtungszeit und somit die Studie endet, wenn alle Patienten entweder verstorben sind, mindestens 5 Jahre (ab dem Zeitpunkt der Randomisierung) nachbeobachtet wurden oder lost-to-follow-up sind. Am Ende der Studie wird das Langzeitüberleben mittels der 5-Jahres-Überlebensrate geschätzt.

Im Zulassungsdossier für die Monotherapie wurden der Zulassungsbehörde zu keiner weiteren RCT Studienberichte übermittelt.

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

Stand der Information in Tabelle 4-4 ist der 30. Juli 2015.

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

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
MEK115892	Die Studie stellt weder einen direkten Vergleich von Trametinib gegen die zVT Vemurafenib dar, noch enthält sie eine als Brückenkomparator für einen indirekten Vergleich mit Vemurafenib geeignete Therapie (vgl. Tabelle 4-6)

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

Die systematische Literaturrecherche nach RCTs zu Trametinib wurde am 15.07.2015 wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben durchgeführt. Die verwendeten Suchstrategien finden sich in Anhang 4-A. Die nach Entfernung von Dubletten erhaltenen 126 Treffer wurden zur Identifizierung von im Sinne der Fragestellung relevanten Studien anhand der folgenden spezifischen Ein-/Ausschlusskriterien, die auf den in Abschnitt 4.2.2 genannten allgemeinen Kriterien basieren, selektiert.

Tabelle 4-6: Spezifische Ein-/Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien zu Trametinib für den Einschluss in die Nutzenbewertung

Einschlusskriterien		
E1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit der BRAF-V600-Mutation
E2	Intervention	Trametinib (Mekinist®) einmal täglich (QD) 2 mg als Monotherapie
E3	Vergleichstherapie	Vemurafenib oder eine als Brückenkomparator für einen indirekten Vergleich mit Vemurafenib geeignete Therapie*
E4	Endpunkte	Mindestens ein den folgenden Kategorien zurechenbarer patientenrelevanter klinischer Endpunkt muss berichtet sein: • Mortalität (z. B. Gesamtüberleben/OS) • Morbidität (z. B. progressionsfreies Überleben/PFS) • gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) • Verträglichkeit (z. B. Gesamtrate Unerwünschte Ereignisse/UE)
E5	Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)
E6	Studiendauer	keine Beschränkung
Ausschlusskriterien		
A1	Studien, für die weder eine Volltext-Publikation noch ein Studienbericht oder ein ausführlicher Ergebnisbericht in einem Studienregister verfügbar sind oder für die noch keine Ergebnisse vorliegen	
A2	Review, Übersichtsartikel, Kommentar, Survey, Note, Editorial, Letter, Erratum oder andere Sekundärpublikationen	
A3	Tierexperimentelle Studien, In-vitro-Untersuchungen	

* E3 gilt als erfüllt, sobald eine Studie identifiziert wird, in welcher Trametinib gegen eine Therapie verglichen wird, für die auch eine Vergleichsstudie gleicher Qualität zu Vemurafenib vorliegt.

Abkürzungen: HRQoL, Health-related Quality of Life; OS, Overall Survival; PFS, Progression-free Survival; QD, quaqua die (lat., einmal täglich); RCT, Randomized Controlled Trial; UE, unerwünschte(s) Ereignis(se)

Nachfolgendes Flussdiagramm illustriert den Verlauf der Recherche:

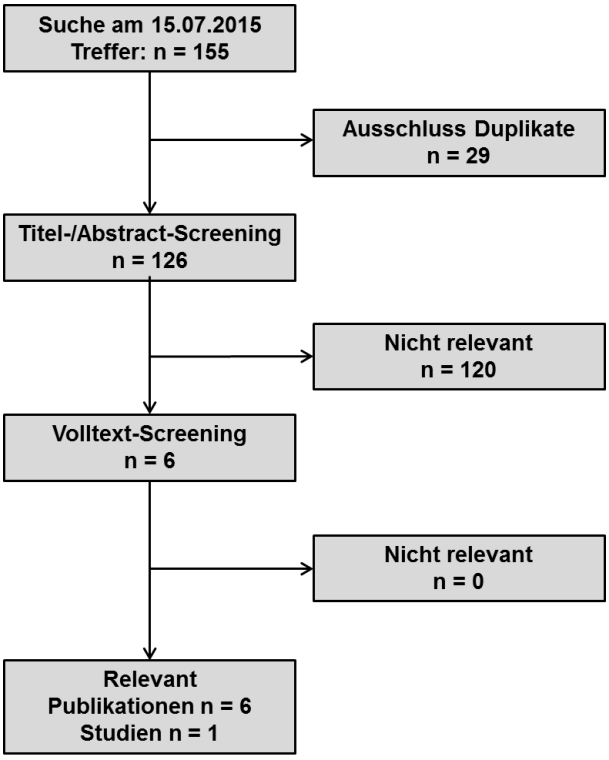


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Trametinib

Es konnten 6 relevante Publikationen identifiziert werden. Dabei handelt es sich ausschließlich um Veröffentlichungen zur Zulassungsstudie MEK114267 (METRIC).

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 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
MEK114267 (METRIC)	clinicaltrials.gov (58) EUCTR (59) ICTRP (60, 61)	ja	ja	laufend[*]

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

[*] Die Studie wurde planmäßig zu Ende geführt, die Nachbeobachtung in Bezug auf das Langzeitüberleben wird jedoch noch fortgesetzt. Mit Amendment 7 des Studienprotokolls wurde festgelegt, dass die Nachbeobachtungszeit und somit die Studie endet, wenn alle Patienten entweder verstorben sind, mindestens 5 Jahre (ab dem Zeitpunkt der Randomisierung) nachbeobachtet wurden oder lost-to-follow-up sind. Am Ende der Studie wird das Langzeitüberleben mittels der 5-Jahres-Überlebensrate geschätzt.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Registersuchen wurden, wie in Abschnitt 4.2.3.3 beschrieben, unter Verwendung der in Anhang 4-B angegebenen Suchstrategien am 24.07.2015 durchgeführt. Bei der Selektion der erhaltenen Treffer kamen ebenfalls die in Tabelle 4-6 genannten Ein-/Ausschlusskriterien zur Anwendung.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige

Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Register-eintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
n. a.						
aktivkontrolliert, mit geeignetem Brückenkomparator für indirekten Vergleich gegen die zVT						
MEK114267 (METRIC)	ja	nein*	ja*	ja (62)	ja (58-61)	ja (50, 63-67)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

* Die Novartis Pharma GmbH hat die Rechte an dem Wirkstoff Trametinib vom Sponsor der Studie, GlaxoSmithKline, erworben.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-9: 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**
MEK114267 (METRIC)	Phase III, offene, randomisierte, parallele, aktiv kontrollierte, prospektive, multizentrische Studie	Erwachsene (≥18 Jahre) Nachweisbare Erkrankung vor Beginn der Behandlung entsprechend den RECIST-Kriterien (Version 1.1) Histologisch gesichertes, nicht-resezierbares (Stadium IIIC) oder metastasiertes (Stadium IV), kutanes, BRAF-V600E/K-Mutation positives Melanom ECOG Performance-Status 0-1 Keine oder maximal eine Chemotherapie als Vortherapie Adäquate Organfunktion	2:1 Randomisierung: Trametinib (n=214) Chemotherapie (n=108) (behandelt mit: Dacarbazin (n=62) oder Paclitaxel (n=37), Entscheidung durch den Prüfarzt, basierend auf der Vorbehandlung der Patienten)	Aktiv, keine Patientenrekrutierung Keine zeitlich definierte primäre Studiendauer Datenschnitt für den primären Endpunkt PFS nach Auftreten von 60 Progressions-ereignissen oder Todesfällen Cross-over-Behandlungsphase für Patienten im Chemotherapie-Behandlungsarm mit Krankheitspro-gression möglich Nachbeobachtungs-phase für alle Patienten nach Studienabbruch, um Daten zu weiteren Krebstherapien, Tod und Progression zu gewinnen. Die finale Auswertung zum Gesamtüberleben erfolgt, wenn 80% der	Multizentrische Studie 86 Studienzentren in 19 Ländern: Argentinien (1), Australien (8), Österreich (2), Belgien (6), Kanada (8), Tschechische Republik (2), Frankreich (8), Deutschland (9), Griechenland (3), Italien (4), Neuseeland (2), Norwegen (1), Polen (3), Russland (4), Schweden (5), Schweiz (1), Großbritannien (9), Ukraine (6) und USA (4) Randomisierung der Patienten: 23. Dez. 2010 – 01. Sept. 2011 Datum des primären klinischen Datenschnitts:	<u>Primärer Endpunkt:</u> Progressionsfreies Überleben <u>patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Gesamtüberleben Tumoransprechen Symptomatik (EORTC-QLQ-C30) Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30, EQ-5D) Unerwünschte Ereignisse

	Patienten verstorben oder lost-to-follow-up sind. Die Nachbeobachtungsphase endet, nachdem alle Patienten entweder verstorben sind, mindestens 5 Jahre nachbeobachtet wurden (ab dem Zeitpunkt der Randomisierung) oder lost-to-follow-up sind.	26. Oktober 2011 Nachbeobachtung hinsichtlich des Vitalstatus alle 12 Wochen bis zum Studienende oder Tod
Abkürzungen: BRAF, Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC-QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D, European Quality of Life-5 Dimensions; PFS, progression-free survival; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors		

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Trametinib**	**Chemotherapie (Dacarbazin bzw. Paclitaxel)**	**Behandlungscharakteristika**
MEK114267 (METRIC)	Trametinib (2 mg QD, oral) Verabreichung bis zur Krankheitsprogression, Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen, Studienabbruch oder Tod	Dacarbazin (1.000 mg/m2, iv) Tag 1 alle 3 Wochen oder Paclitaxel (175 mg/m2, iv) Tag 1 alle 3 Wochen Entscheidung für Dacarbazin oder Paclitaxel, basierend auf der Vorbehandlung der Patienten, durch den Prüfarzt Verabreichung bis zur Krankheitsprogression, Auftreten inakzeptabler Nebenwirkungen, Studienabbruch oder Tod	Dosisreduktion unter Berücksichtigung präspezifizierter Kriterien für Trametinib und Chemotherapie Cross-over von Patienten aus dem Chemotherapie-Behandlungsarm in den Trametinib-Behandlungsarm bei Auftreten einer Krankheitsprogression unter Berücksichtigung von präspezifizierten Kriterien Die Cross-over Kriterien waren bereits zum Beginn der Studie präspezifiziert Nach der geplanten primären Analyse am 27. Januar 2012 und der nachfolgenden Empfehlung des unabhängigen Data Monitoring Committee konnten Patienten auch ohne vorangegangenen Progress vom Chemotherapie-Behandlungsarm in den Trametinib-Behandlungsarm wechseln (Protokoll Amendment 5 vom 16. Februar 2012)
Abkürzungen: iv, intravenös; QD, quaqua die (lat., einmal täglich)			

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	METRIC (MEK114267) – ITT Population	
Merkmal Kategorie	**Trametinib** **N=214**	**Chemotherapie** **N=108**
Alter [Jahre], MW (SD)	54 (13)	53 (14)
Geschlecht [weiblich / männlich], %	44 / 56	51 / 49
ECOG-Performance-Status, n (%)		
0	136 (64)	69 (64)
1	78 (36)	39 (36)
unbekannt	0	0
Tumorstadium, n (%)		
IIIc	10 (5)	8 (7)
IV	204 (95)	100 (93)
TNM-Klassifikation: Fernmetastasen, n (%)		
M0	8 (4)	5 (5)
M1a	25 (12)	16 (15)
M1b	35 (16)	22 (20)
M1c	145 (68)	65 (60)
Missing	1 (<1)	0
Ausmaß der Metastasierung (Anzahl der Lokalisationen), n (%)		
<3	123 (57)	56 (52)
≥3	91 (43)	52 (48)
Art der Erkrankung, n (%)		
nicht viszeral	36 (17)	23 (21)
viszeral	34 (16)	21 (19)
viszeral und nicht viszeral	144 (67)	64 (59)
LDH-Spiegel erhöht, n (%)	77 (36)	42 (39)
BRAF-Mutationsstatus		
BRAF V600E	184 (86)	97 (90)
BRAF V600K	29 (14)	11 (10)
unklar	1 (<1)	
Chemo-Vortherapie, n (%)	71 (33)	38 (35)
Hirnmetastasen, n (%)	9 (4)	2 (2)
Zeit seit Erstdiagnose [Monate], Median (Minimum – Maximum)	30,1 (1 – 311)	28,2 (2 – 434)

	METRIC (MEK114267) – ITT Population	
Merkmal Kategorie	**Trametinib** **N=214**	**Chemotherapie** **N=108**
Zeit seit der Diagnose des metastasierten Stadiums [Monate], Median (Minimum - Maximum)	7,39 (0 – 204)	6,60 (0,72 – 145,71)
Therapieabbrecher, n (%) *	146 (69)	86 (87)

* Häufigkeiten basieren auf der Safety Population (N=211 im Trametinib-Behandlungsarm und N=99 im Chemotherapie Behandlungsarm)

Abkürzungen: BRAF, Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ITT, Intention to treat; LDH, Laktatdehydrogenase; MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung; TNM-Klassifikation: Tumor-Node-Metastasis-Klassifikation

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

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

Charakterisierung des Studiendesigns

Die METRIC-Studie ist eine randomisierte, offene, multizentrische, aktiv kontrollierte, noch laufende Studie. Es handelt sich dabei um die Zulassungsstudie zu Trametinib in der Monotherapie. Eingeschlossen waren erwachsene Patienten mit histologisch bestätigtem nicht-resezierbarem (IIIC) oder metastasiertem Melanom (Stadium IV) und nachgewiesener BRAF-V600-Mutation. Gemäß Einschlusskriterien der Studie sollten die Patienten keine Progression ihrer Erkrankung auf eine vorhergehende Therapie mit einem BRAF-Inhibitor erfahren haben.

Die Patienten wurden stratifiziert nach der Laktatdehydrogenase (LDH)-Konzentration (LDH > versus ≤ Normwert) sowie nach der Chemotherapie-Vorbehandlung (ja versus nein) im Verhältnis 2:1 einer Behandlung mit Trametinib oder einer Standard-Chemotherapie (Dacarbazin oder Paclitaxel) nach Wahl des Prüfarztes zugeteilt. Insgesamt wurden 322 Patienten randomisiert, 214 Patienten in den Trametinib-Behandlungsarm und 108 Patienten in den Chemotherapie-Behandlungsarm, wobei 62 Patienten Dacarbazin erhielten. Trametinib wurde in einer Dosierung von 2 mg oral einmal täglich verabreicht. Dies entspricht den Empfehlungen aus der Fachinformation. Die Behandlung von Dacarbazin bestand aus der intravenösen Gabe von Dacarbazin in einer Dosierung von 1000 mg/m^2 Körperoberfläche an Tag 1 des 3-wöchigen Zyklus, Paclitaxel in einer Dosierung von 175 mg/m^2 iv an Tag 1 des 3-wöchigen Zyklus. Gemäß Fachinformation ist Dacarbazin in einer Dosierung von 850 mg/m² an Tag 1 bzw. 200-250 mg/m² über 5 Tage alle 3 Wochen zu verabreichen (53, 54). Die in der Studie eingesetzte Dacarbazin-Dosis von 1000 mg/m² q3w liegt jedoch im

Dosisbereich, der in der aktuellen S3-Leitlinie empfohlen wird (10) und wurde als Standardvergleichstherapie in einer Vielzahl von klinischen Studien eingesetzt (47, 68-72). Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) stellt in seiner Dossierbewertung zu Vemurafenib (44) fest, dass die Fachinformation zu Dacarbazin hinsichtlich des Therapieregimes darauf hinweist, dass weitere Einzelheiten des Therapieregimes der aktuellen wissenschaftlichen Literatur zu entnehmen seien und stuft die Dosierung von 1000 mg/m^2 als nach dem aktuellen Stand der Medizin adäquat ein. Paclitaxel ist gemäß Fachinformation nicht für die Behandlung des malignen Melanoms in Deutschland zugelassen.

Als primärer Endpunkt wurde in der METRIC-Studie das PFS erhoben. Beim Auftreten einer Progression gemäß RECIST-Kriterien (also nach Eintreten des Ereignisses des primären Endpunkts) beendeten die Patienten die Therapie mit der Studienmedikation (randomisierte Behandlungsphase). Für die Patienten im Chemotherapie-Behandlungsarm bestand danach die Option eines Wechsels auf eine Behandlung mit Trametinib (Cross-over). Die Daten aller Patienten flossen unabhängig von einem Cross-over und/oder möglicher anschließender Folgetherapien in die Auswertung des Gesamtüberlebens ein.

Gemäß dem Amendment 5 zum Studienprotokoll (16. Februar 2012) konnten Patienten im Chemotherapie-Behandlungsarm nach Ermessen des Prüfarztes bereits vor Krankheitsprogress auf die Therapie mit Trametinib wechseln. Dem Amendment vorausgegangen war eine entsprechende Empfehlung des unabhängigen Data Monitoring Committee (DMC), nachdem die präspezifizierte primäre Analyse des PFS einen bedeutsamen und signifikanten Vorteil von Trametinib gezeigt hatte.

Charakterisierung der Studienpopulation

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Studienpopulation sind in Tabelle 4-11 zusammengefasst. Für demografische und krankheitsspezifische Merkmale zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen

Das mittlere Alter der Patienten in der METRIC-Studie lag bei 54 Jahren. Etwa 46% der Patienten waren Frauen, wobei der Frauenanteil im Trametinib-Behandlungsarm etwas geringer war als im Chemotherapie-Arm (44% vs. 51%). Der überwiegende Teil der Patienten wies eine Erkrankung im Tumorstadium IV auf (94%). Bei etwa 65% der Patienten war die Erkrankung im am weitesten fortgeschrittenen Tumorstadium M1c (68% im Trametinib-Arm und 60% im Chemotherapie-Arm), bei weiteren 18% im Stadium M1b (16% im Trametinib-Arm und 20% Chemotherapie-Arm). Die metastasierte Erkrankung war im Median seit 7 Monaten diagnostiziert (7,4 Monate im Trametinib-Behandlungsarm und 6,6 Monate im

Chemotherapie Behandlungsarm). Etwa ein Drittel der Patienten der METRIC-Studie (34%) hatte bereits eine vorangegangene Chemotherapie zur Behandlung ihrer fortgeschrittenen metastasierten Erkrankung erhalten. Der LDH-Wert war bei 37% der Patienten erhöht. Bei 3% der Patienten wurden Hirnmetastasen in der Vorgeschichte berichtet.

Während der randomisierten Phase (1. Datenschnitt) brachen deutlich mehr Patienten aus dem Chemotherapie-Arm die Therapie ab als im Trametinib-Arm (87% vs. 69%). Der häufigste Grund für den Therapieabbruch war eine Progression der Erkrankung (73% im Chemotherapie-Behandlungsarm und 55% im Trametinib-Behandlungsarm).

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
MEK114267 (METRIC)	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie MEK114267 (METRIC) ist eine randomisierte kontrollierte Studie. Die Zuteilung zur Therapie mit Trametinib bzw. Chemotherapie (Dacarbazin oder Pacitaxel) erfolgte verdeckt über ein zentrales Randomisierungsverfahren mittels RAMOS, einem interaktiven Spracherkennungssystem (interactive voice recognition system).

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

- Die unterschiedlichen Darreichungsformen von Trametinib und Dacarbazin bzw. Paclitaxel (oral vs. intravenös) hätten den Einsatz von double-dummy Placebos erforderlich gemacht, was für die Patienten als nicht zumutbar erachtet wurde.
- Die charakteristischen Nebenwirkungsprofile von Trametinib und Dacarbazin bzw. Paclitaxel erlauben keine zuverlässige Verblindung der Patienten unter der Therapie.

Die fehlende Verblindung führt nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Aussagesicherheit, sondern ist lediglich bei der endpunktspezifischen Bewertung des Verzerrungspotenzials subjektiv erfasster Zielgrößen zu berücksichtigen. Die Erhebung des primären Wirksamkeitsendpunkts, progressionsfreies Überleben, erfolgte zusätzlich zur Bewertung durch den Prüfarzt durch ein unabhängiges und hinsichtlich der Gruppenzuteilung verblindetes Komitee. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor. Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene deshalb als „niedrig“ bewertet wird.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamtüberleben	Progressionsfreies Überleben	Tumoransprechen	Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30, EQ-5D)	Verträglichkeit
MEK114267 (METRIC)	ja	ja	ja	ja	ja	ja

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

4.3.1.3.1.1 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 sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

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

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

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

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

Tabelle 4-14: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
MEK114267 (METRIC)	Das Gesamtüberleben (overall survival, OS) war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod des Patienten ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum letzten Zeitpunkt, an dem der Patient nachweislich am Leben war (Zeitpunkt des letzten Kontakts). Auch bei vorzeitigem Abbruch der Behandlung wurden die Patienten zur weiteren Nachbeobachtung hinsichtlich des Gesamtüberlebens alle 12 Wochen kontaktiert. Daten zum Gesamtüberleben wurden unabhängig von einer möglichen Beeinflussung durch ein Cross-over oder Folgetherapien ausgewertet. Die Analyse des Gesamtüberlebens beruht auf der Kaplan-Meier-Methode. Die mediane Überlebensdauer wurde jeweils für beide Studienarme dargestellt. Der Vergleich der Studienarme erfolgte mittels eines stratifizierten Log-rank Tests, der bezüglich der Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung stratifiziert ist. Der Behandlungseffekt wurde anhand eines Hazard Ratios mit entsprechenden 95%-KI berichtet; die Berechnung erfolgte mit Hilfe einer Cox-Regression.

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

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

Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MEK114267 (METRIC)	niedrig	nein	ja	ja	nein[*]	hoch[*]

[*] Die Analyse des Gesamtüberlebens ist durch die Möglichkeit des Cross-over vom Chemotherapie-Behandlungsarm in den Trametinib-Behandlungsarm potenziell hoch verzerrt. Bereits beim ersten Datenschnitt betrug die Cross-over-Rate im Chemotherapie-Behandlungsarm 47%. Diese Rate erhöhte sich mit jedem weiteren Datenschnitt.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Aufgrund der im Studienprotokoll präspezifizierten Möglichkeit des Behandlungswechsels nach Krankheitsprogress (Cross-over) ist von einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten von Trametinib auszugehen. Bereits zum ersten Datenschnitt (26. Oktober 2011) betrug die Cross-over-Rate im Chemotherapie-Behandlungsarm 47%. Das resultierende Verzerrungspotenzial steigt mit höher werdendem Cross-over-Anteil an und führt zu einer reduzierten Wahrscheinlichkeit, einen Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen zu detektieren.

Diese Interpretation steht in Übereinstimmung mit zwei kürzlich erschienenen Publikationen zur Auswirkung eines Cross-over auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben in klinischen Studien. Auf der Basis einer Simulationsstudie folgern die Autoren (73), dass eine Cross-over-Rate von ≤50% die Wahrscheinlichkeit, einen Unterschied für den Endpunkt Gesamtüberleben zu detektieren, um 15% reduziert, unabhängig von der Überlebenszeit nach Krankheitsprogression. Für Cross-over-Raten >50% sind die Effekte größer. Die Autoren folgern aus ihren Ergebnissen, dass ein Cross-over eine wesentliche, zu berücksichtigende Kovariable bei Untersuchungen zur Gesamtmortalität ist. Morden et al. (74) kommen ebenfalls zu dem Schluss, dass bei ITT-Analysen mit einem hohen Anteil an Cross-over-Patienten der eigentliche Behandlungseffekt unterschätzt wird. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ deshalb als „hoch“ eingestuft. Siehe auch Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Aus den genannten Gründen wurden zusätzliche Sensitivitätsanalysen zu OS-Daten durchgeführt. Neben naiven Methoden zur Adjustierung für den Cross-over-Effekt wurden auch komplexe Methoden verwendet (RPSFTM, IPE, IPCW, ein zweistufiges Verfahren, siehe auch Abschnitt 4.2.5.4).

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 4-16: Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

Studie	**Gesamtüberleben – ITT-Population**		
MEK114267 (METRIC)		**Trametinib**	**Chemotherapie**
	N	**214**	**108**
	1. Datenschnitt: 26. Oktober 2011		
	Anzahl der Patienten, n (%)	214 (100)	108 (100)
	Anzahl (Anteil) der Cross-over-Patienten	-	51 (47)
	Tod (Anteil)	35 (16)	29 (27)
	Zensierung, Follow-Up ended	10 (5)	14 (13)
	Zensierung, Follow-Up ongoing	169 (79)	65 (60)
	Follow-Up Zeit (in Monaten)		
	Median (Minimum – Maximum)	4,9 (0 – 9)	4,8 (0 – 10)
	Schätzer für OS (in Monaten) [*]		
	Median [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [6,8 – n. e.]
	OS Rate (%) nach 6 Monaten		
	Kaplan-Meier Schätzer [95%-KI]	81 [73 – 86]	67 [55 – 77]
	Adjustiertes HR [†]		
	Schätzer [95%-KI]	0,54 [0,32 – 0,92]	
	Stratifizierter log-rank p-Wert [†]		
	p-Wert	0,0136	
	2. Datenschnitt: 20. Mai 2013		
	Anzahl der Patienten, n (%)	214 (100)	108 (100)
	Anzahl (Anteil) der Cross-over-Patienten	-	70 (65)
	Tod (Anteil)	137 (64)	67 (62)
	Zensierung, Follow-Up ended	15 (7)	16 (15)
	Zensierung, Follow-Up ongoing	62 (29)	25 (23)
	Follow-Up Zeit (in Monaten)		
	Median (Minimum – Maximum)	14,7 (0 – 26)	8,7 (0 – 26)
	Schätzer für OS (in Monaten) [*]		
	Median [95%-KI]	15,6 [14,0 – 17,4]	11,3 [7,2 – 14,8]
	OS Rate (%) nach 6 Monaten		
	Kaplan-Meier Schätzer [95%-KI]	80 [74 – 85]	70 [60 – 78]

Studie	Gesamtüberleben – ITT-Population		
MEK114267 (METRIC)		**Trametinib**	**Chemotherapie**
	Adjustiertes HR †		
	Schätzer [95%-KI]	0,78 [0,57 – 1,06]	
	Stratifizierter log-rank p-Wert †		
	p-Wert	0,0912	
	3. Datenschnitt: 16. Mai 2014		
	Anzahl der Patienten, n (%)	214 (100)	108 (100)
	Anzahl (Anteil) der Cross-over-Patienten	-	70 (65)
	Tod (Anteil)	156 (73)	72 (67)
	Zensierung, Follow-Up ended	16 (7)	16 (15)
	Zensierung, Follow-Up ongoing	42 (20)	20 (19)
	Follow-Up Zeit (in Monaten)		
	Median (Minimum – Maximum)	14,7 (0 – 39)	8,7 (0 – 38)
	Schätzer für OS (in Monaten) *		
	Median [95%-KI]	15,6 [14,0 – 17,4]	11,3 [7,2 – 14,8]
	OS Rate (%) nach 6 Monaten		
	Kaplan-Meier Schätzer (%) [95%-KI]	80 [74 – 85)]	70 [60 – 78]
	Adjustiertes HR †		
	Schätzer [95%-KI]	0,84 [0,63 – 1,12]	
	Stratifizierter log-rank p-Wert †		
	p-Wert	0,2020	

* Quartile wurden geschätzt mittels der Methode von Brookmeyer-Crowley

† Hazard Ratios wurden mittels des Pike-Schätzers geschätzt. Ein HR <1 bedeutet ein kleineres Risiko von Trametinib im Vergleich zu Chemotherapie. HR und p-Wert des stratifizierten log-rank Tests wurden adjustiert bezüglich LDH und vorausgegangener Chemotherapie

Abkürzungen: HR, Hazard Ratio; ITT, Intention to treat ; KI, Konfidenzintervall; n.e., nicht erreicht; OS, overall survival

Abbildung 4-3, Abbildung 4-4 und Abbildung 4-5 zeigen das Gesamtüberleben der Patienten der ITT-Population der METRIC-Studie zu den unterschiedlichen Datenschnitten in einem Kaplan-Meier-Plot. Zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts (primäre Analyse des primären Endpunktes) wurde das mediane Überleben in keinem der beiden Studienarme erreicht.

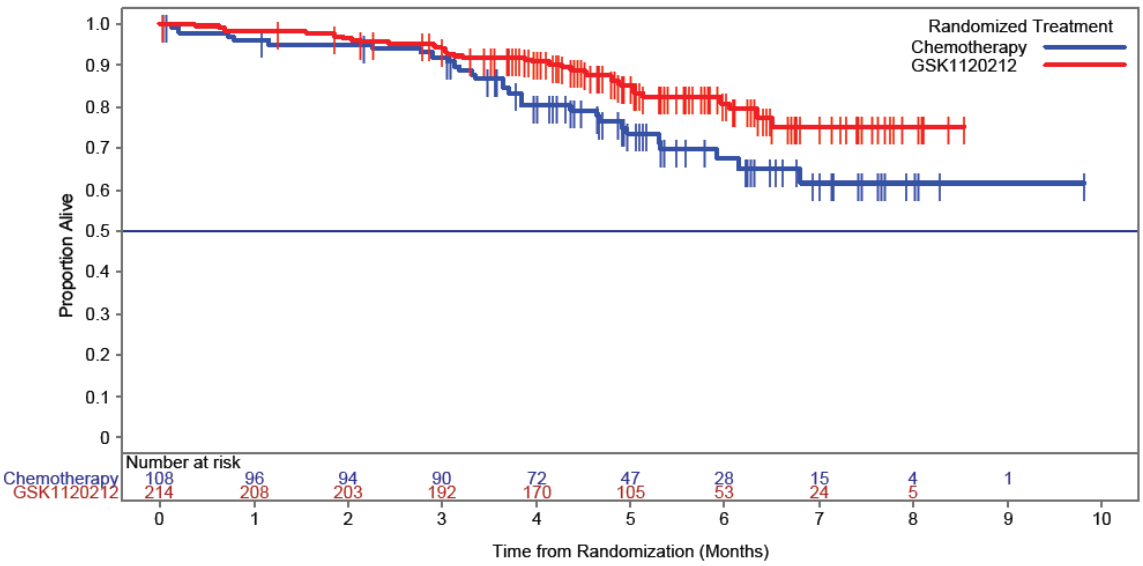


Abbildung 4-3: OS Kaplan Meier-Kurven für Trametinib (GSK1120212) und Chemotherapie (ITT-Population, 1. Datenschnitt: 26. Oktober 2011)

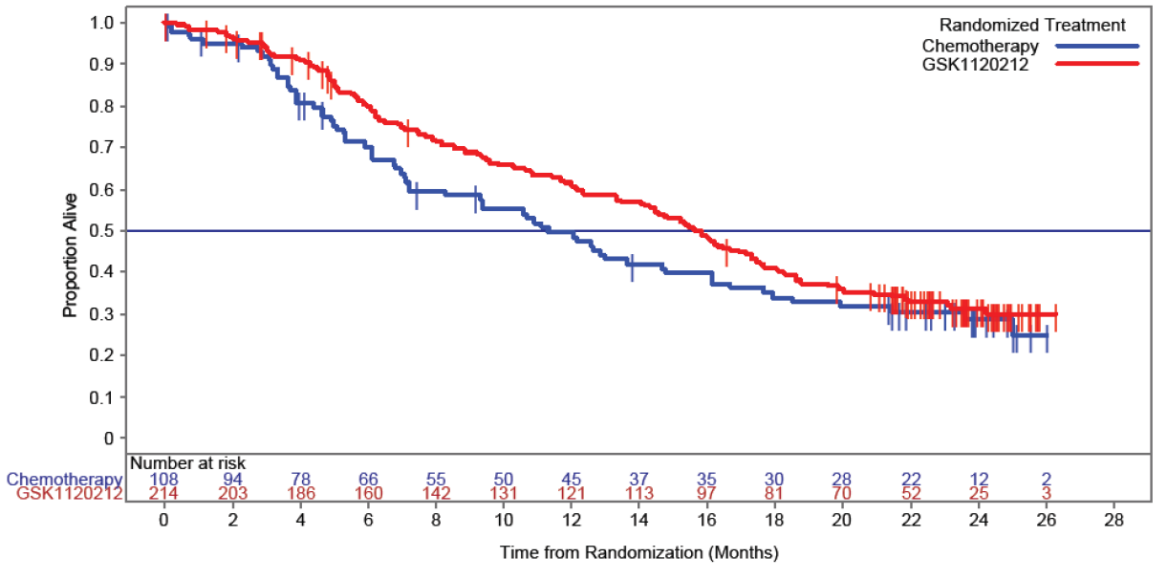


Abbildung 4-4: OS Kaplan Meier-Kurven für Trametinib (GSK1120212) und Chemotherapie (ITT-Population, 2. Datenschnitt: 20. Mai 2013)

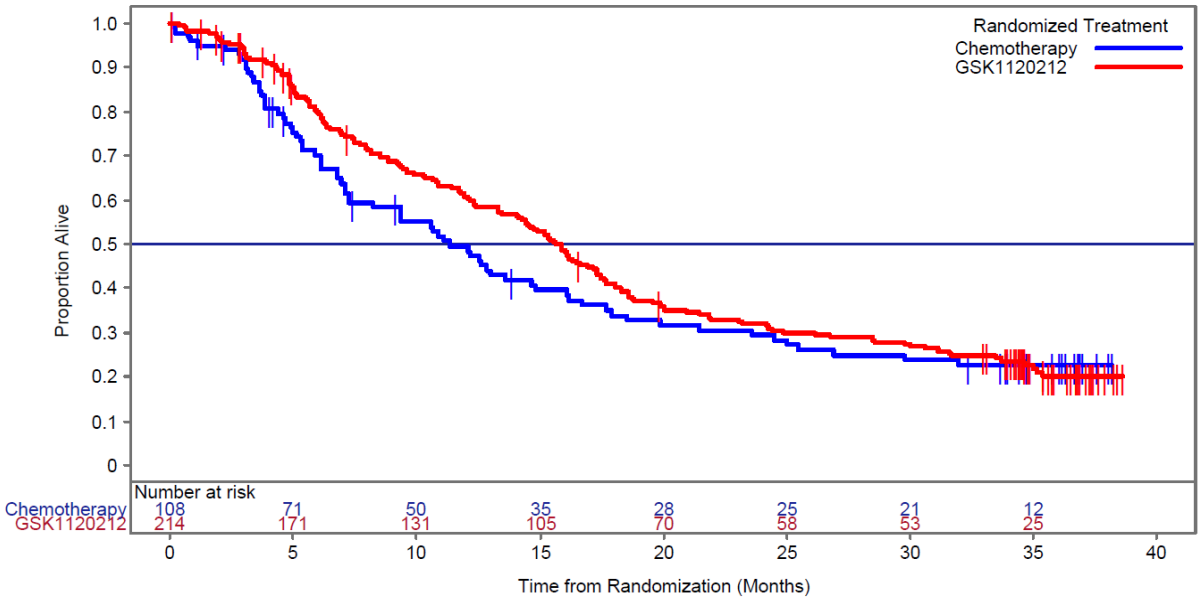


Abbildung 4-5: OS Kaplan Meier-Kurven für Trametinib (GSK1120212) und Chemotherapie (ITT-Population, 3. Datenschnitt: 16. Mai 2014)

Erster Datenschnitt: 26. Oktober 2011

Trotz des seit Studienbeginn erlaubten Cross-overs, zeigte sich bereits beim ersten Datenschnitt eine signifikante Verlängerung des OS durch Trametinib gegenüber der Chemotherapie (HR [95%-KI]: 0,54 [0,32 – 0,92]; p=0,0136). Die Kaplan-Meier-Schätzer [95%-KI] für die 6-Monats-Überlebensrate lagen bei 81% [73 – 86] im Trametinib-Arm und bei 67% [55 – 77] im Chemotherapie-Arm.

Die OS-Schätzer für Chemotherapie beinhalten Daten von Cross-over-Patienten, die nach der Randomisierung eine Chemotherapie erhielten und bei einem anschließenden Progress zu Trametinib wechselten; sie reflektieren somit auch den Nutzen einer Zweitlinien-Therapie mit Trametinib. Die Cross-over-Rate lag zu diesem Zeitpunkt bei 47% (51 von 108 Chemotherapie-Patienten) (siehe Tabelle 4-16).

Zweiter Datenschnitt: 20. Mai 2013

Zu diesem Zeitpunkt lagen insgesamt 204 Todesfälle vor. Die Follow-up-Zeit lag im Median bei 14,7 Monaten (Trametinib) bzw. 8,7 Monaten (Chemotherapie), allerdings wird die Aussagekraft dieser Daten durch den auf 65% angestiegenen Cross-over-Anteil und die damit verbundene Verstärkung des Verzerrungspotenzials der ITT-Analyse eingeschränkt.

Die mediane Überlebenszeit [95%-KI] wurde in beiden Behandlungsarmen erreicht und lag bei 15,6 Monaten im Trametinib-Arm [14,0 – 17,4] und 11,3 Monaten im Kontrollarm [7,2 –

14,8]. Das HR von 0,78 [0,57 – 1,06] zeigte weiterhin einen Überlebensvorteil für Patienten aus dem Trametinib-Behandlungsarm an (p=0,0912). Die Kaplan-Meier-Schätzer für die 6-Monats-Überlebensrate lagen nun bei 80% im Trametinib-Arm und bei 70% im Chemotherapie-Arm (Tabelle 4-16).

Dritter Datenschnitt: 16. Mai 2014
Zu diesem Zeitpunkt lagen insgesamt 228 Todesfälle vor. Die Follow-up-Zeit lag im Median bei 14,7 Monaten (Trametinib) bzw. 8,7 Monaten (Chemotherapie).

Der Median [95%-KI] für das OS lag bei 15,6 Monaten [14,0 – 17,4] für Trametinib und 11,3 [7,2 – 14,8] Monaten für die Chemotherapie. Das HR [95%-KI] von 0,84 [0,63 – 1,12] deutet weiterhin auf einen Überlebensvorteil für Patienten im Trametinib-Behandlungsarm hin (p=0,2020). Die Kaplan-Meier-Schätzer für die 6-Monats-Überlebensrate lagen bei 80% im Trametinib-Arm und bei 70% im Chemotherapie-Arm (Tabelle 4-16).

Sensitivitätsanalysen

Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse zum OS wurden diverse Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

Statistisches Modell
Die Ergebnisse der zum ersten Datenschnitt durchgeführten Sensitivitätsanalysen, eine Cox-Regression mit schrittweiser Selektion der Kovariablen, bestätigten den Vorteil der Trametinib-Therapie. Das finale Modell enthielt die Faktoren Baseline-LDH, ECOG-Performance-Status bei Baseline und die Anzahl der Metastasen. Die Ergebnisse zeigen, dass auch bei simultaner Adjustierung bezüglich dieser Faktoren ein statistisch signifikantes und klinisch relevantes Hazard Ratio für den Behandlungseffekt verbleibt (HR [95%-KI]: 0,59 [0,36 – 0,98]; p=0,0401) (62).

In der entsprechenden Sensitivitätsanalyse zum 2. Datenschnitt enthielt das finale Modell die Faktoren Baseline-LDH, ECOG-Performance-Status bei Baseline und Geschlecht der Patienten. Der Schätzer für das HR [95%-KI] lag bei 0,80 [0,59 – 1,07]; p=0,1297.

Zum dritten Datenschnitt enthielt das finale Modell dieselben Faktoren wie bei den vorangegangenen Datenschnitten. Der Schätzer für das HR [95%-KI] lag bei 0,85 [0,64 – 1,13]; p=0,2665.

Primäre Wirksamkeitspopulation (Primary Efficacy Population, PEP)
Die Ergebnisse der ITT-Population waren vergleichbar mit denen der Primären Wirksamkeitspopulation (PEP). Zum ersten Datenschnitt am 26. Oktober 2011 (Zeitpunkt der

primären Analyse für den primären Endpunkt) war das mediane Gesamtüberleben in keinem der Behandlungsarme erreicht. Das Hazard Ratio [95%-KI] für das Gesamtüberleben lag bei 0,53 [0,30 – 0,94]; p=0,0181; dies entspricht einer 47%-igen Reduktion des Sterberisikos für Patienten, die mit Trametinib behandelt wurden, verglichen mit Patienten aus dem Chemotherapie-Behandlungsarm (Tabelle 4-41). Die Überlebensrate [95%-KI] nach 6 Monaten lag bei 81% [73 – 87] im Trametinib-Arm und bei 67% [53 – 77] im Chemotherapie-Arm.

Abbildung 4-6 zeigt die Kaplan Meier Kurven für das Gesamtüberleben der Patienten der PEP-Population der METRIC-Studie zum ersten Datenschnitt. Zu diesem Zeitpunkt (primäre Analyse des primären Endpunktes PFS) wurde das mediane Überleben noch in keinem der beiden Studienarme erreicht.

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben für die PEP sind auch als Subgruppenanalyse in Abschnitt 4.3.1.3.2.1 nachzulesen.

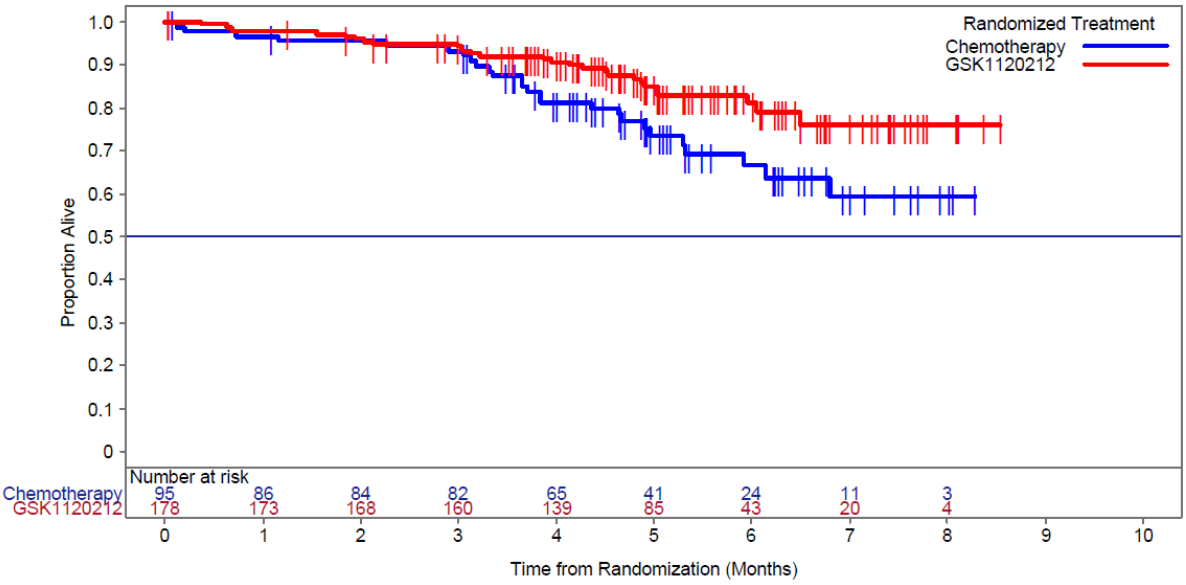


Abbildung 4-6: OS Kaplan Meier-Kurven für Trametinib (GSK1120212) und Chemotherapie (PEP-Population, Datenschnitt: 26. Oktober 2011)

Zum zweiten Datenschnitt (20. Mai 2013) zeigte sich für die PEP [95%-KI] eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 5 Monate von 11,1 Monaten im Kontrollarm [7,2 – 14,7] auf 16,1 Monate im Trametinib-Arm [14,5 – 18,1]. Das Hazard Ratio [95%-KI] für das Gesamtüberleben lag bei 0,72 [0,52 – 1,01]; p=0,0382 (Tabelle 4-42). Wie oben bereits beschrieben ist der hohe Anteil an Cross-over-Patienten zu berücksichtigen. Auch bei Adjustierung bezüglich der Faktoren Baseline-LDH, ECOG-Performance-Status bei

Baseline und Geschlecht der Patienten zeigte sich ein signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Trametinib gegenüber der Chemotherapie (HR [95%-KI]: 0,72 [0,52 – 0,98]). Diese Analyse wurde als Referenzanalyse für eine Reihe von Cross-over-Adjustierungen verwendet, die nachfolgend in Tabelle 4-17 dargestellt sind.

Zum aktuellsten Datenschnitt (16. Mai 2014) zeigte sich basierend auf der PEP eine Verlängerung des Gesamtüberlebens um 5 Monate von 11,1 Monaten im Kontrollarm [7,2 – 14,7] auf 16,1 Monate im Trametinib-Arm [14,5 – 18,1]. Das Hazard Ratio [95%-KI] für das Gesamtüberleben lag bei 0,76 [0,56 – 1,05]; p=0,0725 (Tabelle 4-43), wobei auch hier der hohe Anteil an Cross-over-Patienten (65%) zu berücksichtigen ist.

Cross-over

Die zur Adjustierung des Cross-over-Effekts durchgeführten Analysen zeigten in der Mehrzahl der Fälle einen weiter zugunsten von Trametinib verschobenen Effektschätzer. Die Analysen wurden, wie a priori geplant, für die PEP durchgeführt. Die PEP ist eine Subpopulation der ITT-Population und besteht aus insgesamt 273 Patienten der 322 Patienten der ITT-Population (85%). Sie umfasst Patienten mit BRAF-V600E-Mutation-positivem Melanom, die keine Hirnmetastasen in der Vorgeschichte hatten (178 Patienten im Trametinib-Behandlungsarm und 95 Patienten im Kontrollarm). Die hier präsentierten Ergebnisse beziehen sich auf den zweiten Datenschnitt. Die Ergebnisse sind mit einer vollständigen Beschreibung der Adjustierungsverfahren einschließlich einer Diskussion möglicher Limitationen in einem gesonderten Bericht zusammengefasst (55). Entsprechende Analysen für die ITT-Studienpopulation wurden nicht durchgeführt.

Tabelle 4-17: Ergebnisse zum Gesamtüberleben nach Adjustierung für Cross-over Effekte aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Primäre Wirksamkeitspopulation

Studie MEK114267 (METRIC) **Datenschnitt: 20. Mai 2013 - PEP**		
Analyse	**HR**	**[95%-KI]**
Naive Verfahren zur Berücksichtigung des Cross-over Effekts		
Referenz Analyse Primäre Wirksamkeitspopulation (PEP)*	0,72	[0,52 – 0,98]
Zensierung zur Zeit des Cross-over	0,91	[0,54 – 1,51]
Ausschluss der Cross-over Patienten	0,41	[0,25 – 0,69]
Berücksichtigung der Interventionstherapie als zeitabhängige Variable im statistischen Modell	0,98	[0,59 – 1,61]
Berücksichtigung eines Cross-over Indikators als zeitabhängige Variable im statistischen Modell	0,89	[0,54 – 1,48]

Studie MEK114267 (METRIC) **Datenschnitt: 20. Mai 2013 - PEP**		
RPSFTM / Iterative Parameter Estimation Algorithm (IPE)		
RPSFTM ‘treatment group’ Analyse	0,38	[0,15 – 0,95]
RPSFTM ‘treatment group’ Analyse ohne Re-Zensierung	0,49	[0,25 – 0,96]
RPSFTM ‘on treatment - observed’ Analyse	0,37	[0,14 – 0,95]
IPE Algorithm ‘treatment group’ Analyse	0,27	[0,08 – 0,94]
IPE Algorithm ‘on treatment - observed’ Analyse	0,38	[0,15 – 0,95]
Inverse Probability of Censoring Weights (IPCW)		
IPCW	0,48	[0,25 – 0,91]
Zweistufige Verfahren		
Two-stage Weibull	0,43	[0,20 – 0,96]
Two-stage Weibull ohne Re-Zensierung	0,53	[0,29 – 0,97]

* Patienten mit BRAF-V600E-Mutation-positivem Melanom, die keine Hirnmetastasen in der Vorgeschichte hatten. Für 269 der 273 Patienten der PEP waren Daten zu allen Kovariaten verfügbar. Das Cox-Modell enthielt die Faktoren: Behandlung, ECOG-Performance-Status zu Baseline, LDH zu Baseline und Geschlecht

Abkürzungen: HR, Hazard Ratio; IPCW, Inverse Probability of Censoring Weights; IPE, Iterative Parameter Estimation Algorithm; KI, Konfidenzintervall; PEP, Primary Efficacy Population; RPSFM, Rank Preserving Structural Failure Time Model

Die drei von den Autoren präferierten Adjustierungsverfahren, „RPSFTM ‘treatment group’ Analyse ohne Re-Zensierung“, „IPCW“ und „Two-stage Weibull ohne Re-Zensierung“ ergaben Punktschätzer für das HR zwischen 0,48 und 0,53 und lagen somit in einem relativ engen Bereich.

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

Da auf Seiten des zu bewertenden Arzneimittels nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

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

4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunktes Progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
MEK114267 (METRIC)	Primärer Wirksamkeitsendpunkt für die randomisierte Studienphase, definiert als das Zeitintervall (in Monaten) zwischen Randomisierung und der frühesten dokumentierten radiologischen Progression oder Tod durch jegliche Ursache – je nachdem, welches Ereignis früher eintrat. Für verstorbene Patienten, die nach Randomisierung keine Krankheitsprogression aufwiesen, wurde somit das Datum des Todes als Ereignis gewertet. Die Feststellung einer Krankheitsprogression erfolgte durch den Prüfarzt auf der Basis radiographischer oder photographischer Evidenz unter Berücksichtigung der RECIST-Kriterien (Version 1.1). Neben der Beurteilung durch den Prüfarzt (primäre Analyse) wurde zusätzlich eine Einschätzung durch unabhängige Gutachter auf der Basis von verblindeten Daten in einer zweiten unabhängigen Analyse berücksichtigt (Sensitivitätsanalyse). Patienten ohne Krankheitsprogression oder nicht verstorbene Patienten zum Zeitpunkt der Datenanalyse wurden zum Datum des letzten adäquaten Assessments zensiert. Patienten ohne Assessment nach Randomisierung wurden auf das Randomisierungsdatum zensiert. Die primäre Analyse des progressionsfreien Überlebens war ein Vergleich von zwei Behandlungsgruppen mittels eines stratifizierten Log-Rank Tests. Stratifikationsvariablen waren die Laktatdehydrogenase (LDH)-Konzentration (LDH > und ≤ des normalen Grenzwertes) sowie die Vorbehandlung durch Chemotherapie (ja, nein). Das Hazard Ratio wurde nach der Methode von Pike (75) geschätzt, zusammen mit einem zweiseitigen 95%-Konfidenzintervall. Ebenfalls wurde die Zeit bis zur Krankheitsprogression oder Tod durch folgende statistische Maßzahlen, jeweils inklusive eines zweiseitigen 95% Konfidenzintervalls, geschätzt: Median, unteres und oberes Quartil. Die durchgeführten Analysen zum progressionsfreien Überleben wurden zweimal durchgeführt: für die Progressionsdaten auf Basis der Beurteilung durch den Prüfarzt und auf Basis der Beurteilung durch das unabhängige und verblindete Expertenreview. Ergänzend wurde das progressionsfreie Überleben für die Cross-over-Population bestimmt, definiert als das Zeitintervall zwischen der ersten Verabreichung von Trametinib und dem frühesten Auftreten einer erneuten Krankheitsprogression oder Tod (PFS2). Alle Todesfälle wurden eingeschlossen, unabhängig von der Ursache.
Abkürzungen: LDH, Laktatdehydrogenase; PFS, progression-free survival; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	

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

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

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MEK114267 (METRIC)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist nicht auszugehen, da die Auswertung der Daten entsprechend dem ITT-Prinzip erfolgte und weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Aufgrund unterschiedlicher Darreichungsformen wurde ein offenes Studiendesign gewählt, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als äußerst gering einzuschätzen, da der Endpunkt mit Hilfe klar definierter, objektiver Kriterien erfasst wurde, die nicht von der subjektiven Beurteilung des Prüfers oder des Patienten beeinflusst werden und somit stabil gegenüber möglichen Verzerrungen sind.

Für die Auswertung des primären Endpunktes PFS in der Studie MEK114267 (METRIC) wurde außerdem ein Verblindungsplan für das Datenmanagement (Data Management Study Blinding Plan) umgesetzt. Das Studienteam verblieb für die Analyse der Wirksamkeitsdaten verblindet. Jede durchgeführte Analyse unter Beteiligung des Studienteams erfolgte unter Anwendung von zufällig generierten Patientenidentifikationsnummern, um eine mögliche Identifikation der Patienten und Zuordnung der Studienmedikation zu verhindern. Weiterhin wurde eine ergänzende verblindete Beurteilung von Ansprechen und Progression durch Experten des Blinded Independent Review Committee (BIRC), die nicht in die Durchführung der Studie eingebunden waren.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ deshalb als „niedrig“ eingestuft. Siehe auch Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

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.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der ITT-Studienpopulation für den Vergleich von Trametinib mit Chemotherapie dargestellt. Die Ergebnisse der primären Wirksamkeits-population (PEP) der Studie werden im Rahmen der Nutzenbewertung als Subgruppen-analysen in Abschnitt 4.3.1.3.2.1 dargestellt.

Tabelle 4-20: Ergebnisse zum Progressionsfreien Überleben (Einschätzung durch den Prüfarzt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT-Population

Studie	**Progressionsfreies Überleben - Einschätzung durch den Prüfarzt – ITT-Population**		
MEK114267 (METRIC)		**Trametinib**	**Chemotherapie**
	N	214	108
	Datenschnitt: 26.10.2011 (primäre Analyse)		
	Anzahl der Patienten, n	214	108
	Progress oder Tod (Event)	118 (55)	77 (71)
	Zensierung, Follow-Up ended	9 (4)	10 (9)
	Zensierung, Follow-Up ongoing	87 (41)	21 (19)
	Schätzer für PFS (in Monaten) [*]		
	Unteres Quartil [95%-KI]	2,7 [1,7 – 2,8]	1,2 [1,2 – 1,4]
	Median [95%-KI]	4,8 [4,3 – 4,9]	1,5 [1,4 – 2,7]
	Oberes Quartil [95%-KI]	7,1 [5,0 – n. e.]	4,8 [2,8 – 6,9]
	Adjustiertes HR [†]		
	Schätzer [95%-KI]	0,45 [0,33 – 0,63]	
	Stratifizierter log-rank p-Wert [†]		
	p-Wert	<0,0001	

[*] Quartile wurden geschätzt mittels der Methode von Brookmeyer-Crowley

[†] Hazard Ratios wurden mittels des Pike-Schätzers geschätzt. Ein HR <1 bedeutet ein kleineres Risiko von Trametinib im Vergleich zu Chemotherapie. HR und p-Wert des stratifizierten log-rank Tests wurden adjustiert bezüglich vorausgegangener Chemotherapie bei fortgeschrittener oder metastasierender Krankheit und Baseline-LDH

Abkürzungen: HR, Hazard Ratio; ITT, Intention to treat; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht; PFS, progression-free survival

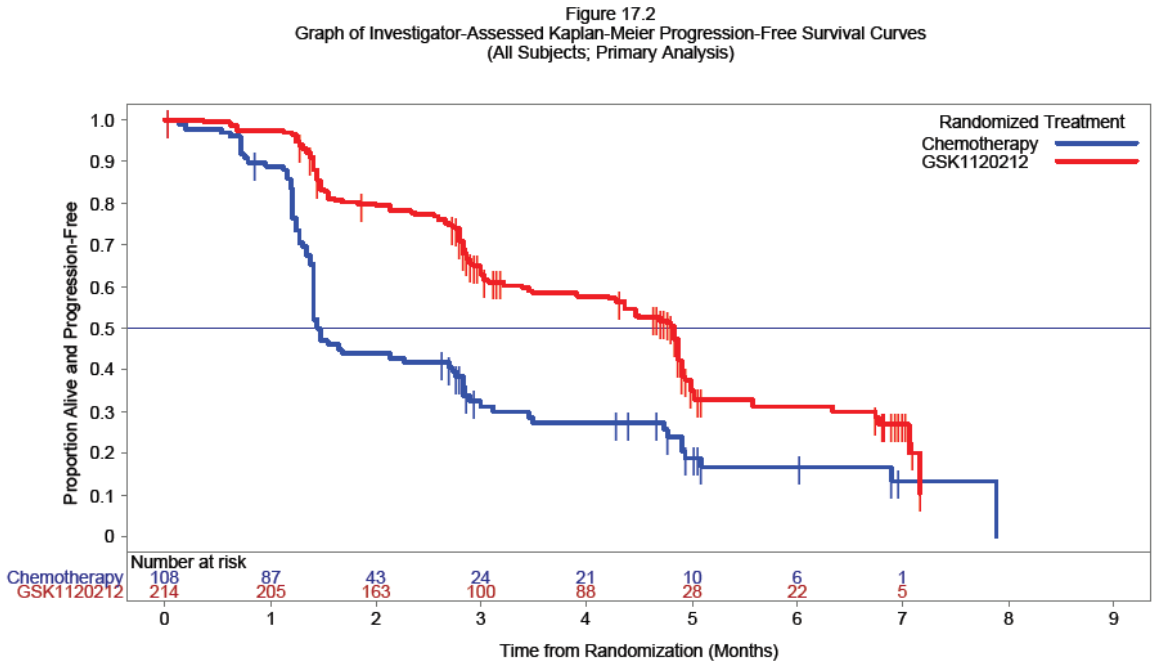


Abbildung 4-7: PFS Kaplan Meier-Kurven für Trametinib (GSK1120212) und Chemotherapie (ITT-Population, Einschätzung durch den Prüfarzt, Datenschnitt: 26. Oktober 2011)

Die Ergebnisse der ITT-Studienpopulation zum ersten Datenschnitt vom 26. Oktober 2011 zeigen für den Vergleich Trametinib gegen Chemotherapie einen bedeutsamen und statistisch signifikanten Vorteil von Trametinib. Die Behandlung mit Trametinib führte zu einer Verlängerung der medianen progressionsfreien Überlebenszeit auf 4,8 Monate gegenüber lediglich 1,5 Monaten im Chemotherapie-Behandlungsarm. Das Risiko, eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, konnte unter der Behandlung mit Trametinib gegenüber der Behandlung mit Chemotherapie um 55% gesenkt werden (HR [95%-KI]: 0,45 [0,33 – 0,63]; p<0,0001). Die Kaplan-Meier-Kurven zum PFS basierend auf der Beurteilung durch den Prüfarzt sind in Abbildung 4-7 gezeigt.

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben (Sensitivitätsanalyse; unabhängiges Gutachten von verblindeten Daten) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel– ITT-Population

Studie	**Progressionsfreies Überleben – unabhängiges Gutachten von verblindeten Daten – ITT-Population**		
MEK114267 (METRIC)		**Trametinib**	**Chemotherapie**
	N	214	108
	Datenschnitt: 26.10.2011		
	Anzahl der Patienten, n	214	108
	Progress oder Tod (Event)	100 (47)	76 (70)
	Zensierung, Follow-Up ended	44 (21)	14 (13)
	Zensierung, Follow-Up ongoing	70 (33)	18 (17)
	Schätzer für PFS (in Monaten) *		
	Unteres Quartil [95%-KI]	2,8 [2,6 – 3,09]	1,3 [1,2 – 1,4]
	Median [95%-KI]	4,9 [4,6 – 5,0]	1,5 [1,4 – 2,8]
	Oberes Quartil [95%-KI]	7,0 [6,7 – 7,2]	4,9 [3,0 – 4,9]
	Adjustiertes HR †		
	Schätzer [95%-KI]	0,42 [0,29 – 0,59]	
	Stratifizierte log-rank p-Wert †		
	p-Wert	<0,0001	

* Quartile wurden geschätzt mittels der Methode von Brookmeyer-Crowley

† Hazard Ratios wurden mittels des Pike-Schätzers geschätzt. Ein HR <1 bedeutet ein kleineres Risiko von Trametinib im Vergleich zu Chemotherapie. HR und p-Wert des stratifizierten log-rank Tests wurden adjustiert bezüglich vorausgegangener Chemotherapie bei fortgeschrittener oder metastasierender Krankheit und Baseline-LDH

Abkürzungen: HR, Hazard Ratio; ITT, Intention to treat; KI, Konfidenzintervall; PFS, progression-free survival

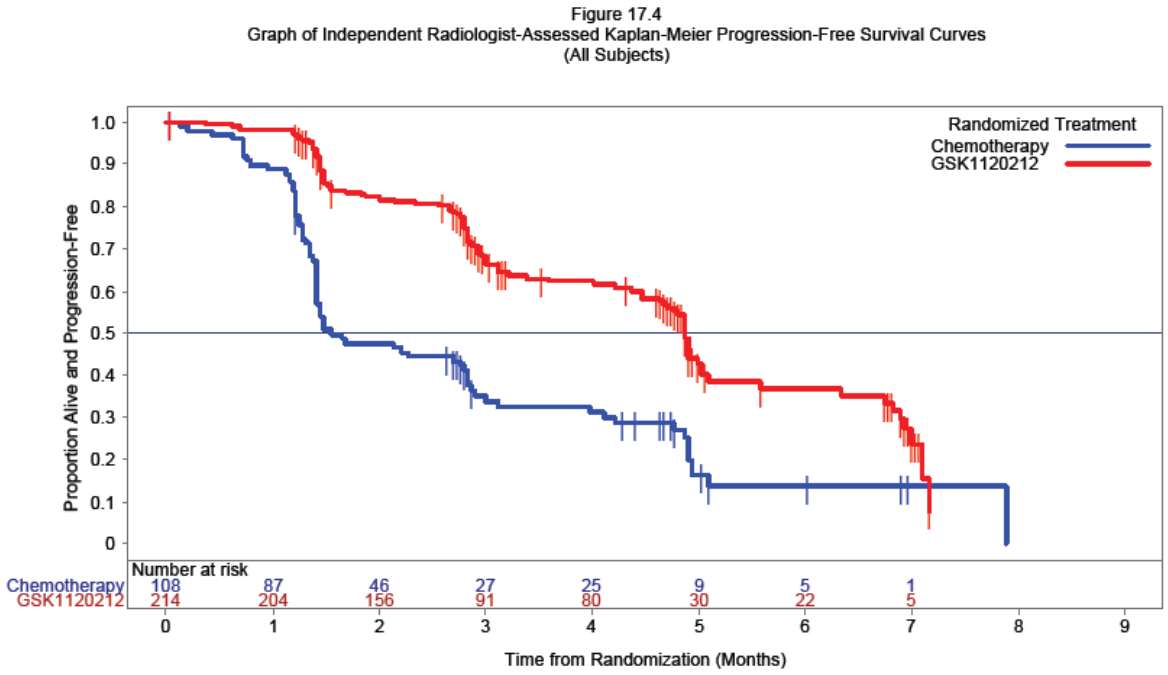


Abbildung 4-8: PFS Kaplan Meier-Kurven für Trametinib (GSK1120212) und Chemotherapie inklusive Dacarbazin (ITT-Population, unabhängiges Gutachten von verblindeten Daten, Datenschnitt: 26. Oktober 2011)

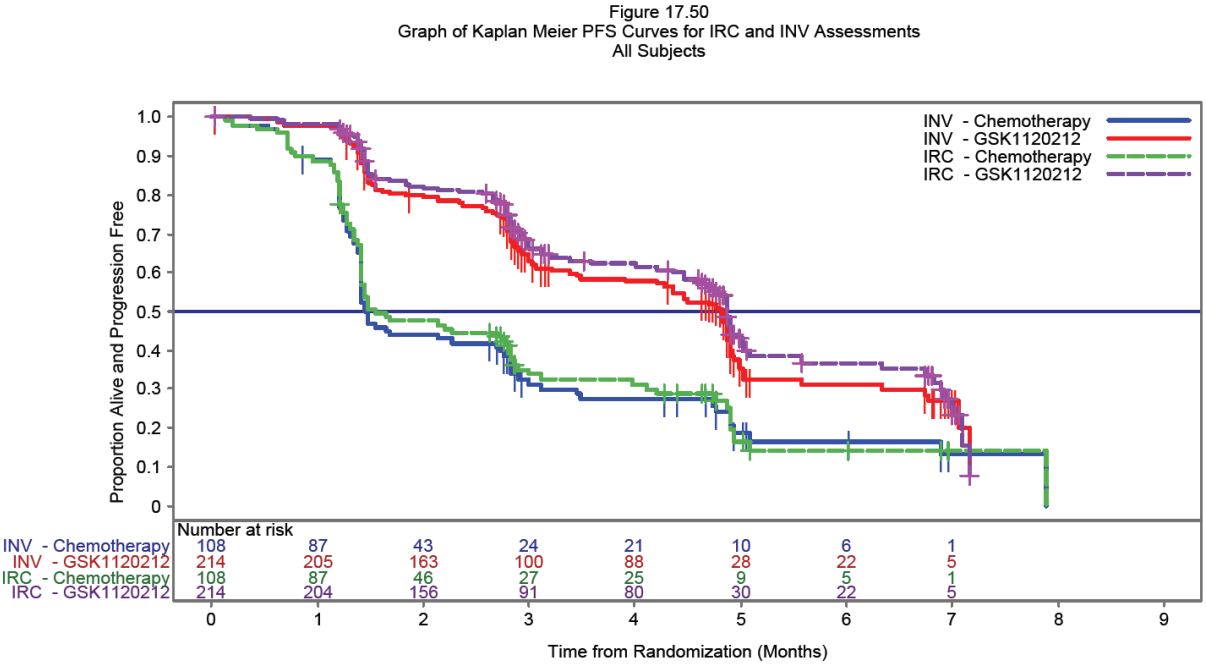


Abbildung 4-9: PFS Kaplan Meier-Kurven für Trametinib (GSK1120212) und Chemotherapie inklusive Dacarbazin (ITT-Population, Einschätzung durch den Prüfarzt (INV) und unabhängiges Gutachten (IRC) von verblindeten Daten, Datenschnitt: 26. Oktober 2011)

Das durch den Prüfarzt beurteilte PFS in der ITT-Studienpopulation mit einem HR [95%-KI] von 0,45 [0,33 – 0,63]; p<0,0001 wurde durch den unabhängigen Review der verblindeten Daten bestätigt. Letztere ergab ein HR [95%-KI] von 0,42 [0,29 – 0,59]; p<0,0001. Das mediane progressionsfreie Überleben lag sowohl basierend auf der Einschätzung durch den Prüfarzt als auch nach Beurteilung durch das unabhängige Review-Komitee bei 1,5 Monaten im Chemotherapie-Arm (Tabelle 4-21) und auch im Trametinib-Arm wurden zwischen den beiden Auswertungen nur geringfügige Abweichungen beobachtet (4,8 Monate vs. 4,9 Monate).

Die Konfidenzintervalle der HRs für beide PFS-Analysen der Studienpopulation lagen komplett und deutlich unterhalb von 1 und zeigen somit den signifikanten Nutzen von Trametinib im Vergleich zur Chemotherapie. Die Risikoreduktion um 55% laut Prüfarzt und um 58% laut unabhängigem Gutachter und die Verlängerung des medianen PFS um 3,4 Monate laut der unabhängigen Beurteilung sind als klinisch relevant einzustufen. Die Kaplan-Meier-Schätzer für die beiden PFS-Analysen (Prüfarzt, unabhängiges Gutachten von verblindeten Daten) sind sehr ähnlich, und die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven überlappen sich stark (Abbildung 4-8, Abbildung 4-9). Der Unterschied zwischen den beiden PFS-Analysen kann durch Abweichungen bei den Zensierungen von Trametinib-Patienten zu frühen Zeitpunkten erklärt werden

Die in der METRIC-Studie gezeigte große Übereinstimmung zwischen den PFS-Ergebnissen basierend auf der Einschätzung der Prüfärzte und auf den unabhängigen Gutachten von verblindeten Daten befindet sich im Einklang mit Zhang et al. (73).

Die Sensitivitätsanalyse (Beurteilung des Krankheitsprogress durch einen unabhängigen, blinden Review) des primären Endpunktes basierend auf der primären Wirksamkeits-population (PEP) ist in Tabelle 4-22 dargestellt. Auch hier bestätigte sich die statistisch signifikante Reduktion des Progressions- bzw. Mortalitätsrisikos unter der Therapie mit Trametinib.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Progressionsfreies Überleben - Sensitivitätsanalyse: Unabhängiges Gutachten von verblindeten Daten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – PEP

Studie	**Progressionsfreies Überleben – unabhängiges Gutachten von verblindeten Daten – PEP**		
MEK114267 (METRIC)	**Datenschnitt: 26. Oktober 2011 (primäre, konfirmatorische Analyse)**	**Trametinib (N=178)**	**Chemotherapie (N=95)**
	Anzahl der Patienten, n	178	95
	Progress oder Tod (Event)	82 (46)	67 (71)
	Zensierung, Follow-Up ended	37 (21)	12 (13)
	Zensierung, Follow-Up ongoing	59 (33)	16 (17)
	Schätzer für PFS (in Monaten) *		
	Median [95%-KI]	4,9 [4,5 – 5,1)]	1,6 [1,4 – 2,8]
	Adjustiertes HR †		
	Schätzer [95%-KI]	0,41 [0,29 – 0,60]	
	Stratifizierter log-rank p-Wert †		
	p-Wert	<0,0001	

* Quartile wurden geschätzt mittels der Methode von Brookmeyer-Crowley

† Hazard Ratios wurden mittels des Pike-Schätzers geschätzt. Ein HR <1 bedeutet ein kleineres Risiko von Trametinib im Vergleich zu Chemotherapie. HR und p-Wert des stratifizierten log-rank Tests wurden adjustiert bezüglich vorausgegangener Chemotherapie bei fortgeschrittener oder metastasierender Krankheit und Baseline-LDH

Abkürzungen: HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall, PEP, Primary Efficacy Population; PFS, progression-free survival

PFS in der Cross-over-Phase (PFS2)

Das mediane PFS in der Cross-over-Phase lag zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 26. Oktober 2011 bei 2,6 Monaten. Vom Prüfarzt eingeschätzte PFS-Ereignisse wurden bei 27 Patienten (53%) in der Cross-over-Phase beobachtet. Die mediane Dauer der Therapie mit Trametinib nach Cross-over betrug 1,9 Monate, 27 Cross-over-Patienten (53%) wurden weniger als 2 Monate mit Trametinib behandelt. 22 Cross-over-Patienten (43%) wurden zensiert, weil sie sich zum Zeitpunkt der Analyse noch im Follow-Up befanden und noch kein Progress aufgetreten war. Die Behandlung mit Trametinib führte bei den Patienten in der Cross-over-Phase zu einem längeren PFS als in der vorangegangen Phase, in der die Patienten mit Dacarbazin behandelt wurden – trotz der geringen Dauer der Follow-Up Phase (s. dazu auch Tabellen 7.16 und 8.3 im CSR (62)).

Weitere Sensitivitätsanalysen

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen waren konsistent mit den primären Analysen zum PFS. Eine Sensitivitätsanalyse, bei der Patienten mit symptomatischem Progress als Patienten mit PFS-Ereignis gezählt und nicht zum Zeitpunkt des symptomatischen Progresses zensiert wurden, führte zu den gleichen Ergebnissen wie die primäre Analyse durch den Prüfarzt; jeweils ein Patient in jedem Behandlungsarm hatte eine (rein) symptomatische Progression. Ebenfalls führte die Sensitivitätsanalyse, bei der Patienten ohne Progress zu ihrem letzten dokumentierten Zeitpunkt – unabhängig von einem erweiterten Loss-to-follow-up oder dem Beginn der neuen Krebstherapie – zensiert wurden, zu einem identischen Schätzer für das HR von 0,45 und fast identischen Konfidenzintervallen im Vergleich zu der primären Analyse, dem PFS nach Einschätzung durch den Prüfarzt.

Für das Cox-Proportional Hazards Modell wurde eine schrittweise Variablenselektion eingesetzt, bei der der Behandlungseffekt im Modell fixiert war. Der Einfluss von weiteren Faktoren wurde mittels eines Signifikanzniveaus von 5% für den Ein- bzw. den Ausschluss der Faktoren im Model untersucht. Das finale Modell enthielt die Faktoren Baseline-LDH und ECOG-Performance-Status bei Baseline. Die Ergebnisse zeigen, dass bei simultaner Adjustierung bezüglich dieser Faktoren ein statistisch signifikantes und klinisch relevantes Hazard Ratio für die Behandlung verbleibt ((62), Tabelle 7.14).

Des Weiteren wurde eine Post-hoc-Sensitivitätsanalyse durchgeführt, um den möglichen Einfluss von Patienten zu untersuchen, bei denen Abweichungen vom im Studienprotokoll definierten Plan zur Krankheitsbeurteilung oder Zensierung auftraten. Eine Visiten-basierte Auswertung wurde durchgeführt, bei der für die planmäßige Beurteilung des Progresses bzw. der Zensierung, definiert als ±7 Tage innerhalb des durch das Protokoll definierten Zeitpunktes, der vom Protokoll vorgesehene Zeitpunkt verwendet wurde. Bei Krankheits-beurteilungen bzw. Zensierungen außerhalb des oben beschriebenen Zeitfensters wurde das Datum der nächsten geplanten Visite benutzt. Bei dem Ereignis „Tod“ wurde das tatsächliche Todesdatum berücksichtigt.

Auch bei dieser Sensitivitätsanalyse wurden sowohl für das mediane PFS als auch für das Hazard Ratio mit der primären Analyse konsistente Ergebnisse gezeigt ((62), Tabelle 7.138).

Die oben beschriebenen Sensitivitätsanalysen sind in Tabelle 4-23 zusammengefasst.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Sensitivitätsanalysen zum Progressionsfreien Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - ITT-Population

Sensitivitätsanalyse **Datenschnitt: 26. Oktober 2011**	**Trametinib** **N=214**	**Chemotherapie** **N=108**
Einschluss von symptomatischer Progression als PFS Ereignis		
Median PFS in Monaten [95%-KI*]	4,8 [4,2 – 4,9]	1,4 [1,4 – 2,7]
HR† [95%-KI]	0,45 [0,33 – 0,63]	
Keine Zensierung bei neuer Krebstherapie oder Loss-to-follow-up		
Median PFS in Monaten [95%-KI*]	4,8 [4,3 – 4,9]	1,5 [1,4 – 2,7]
HR † [95%-KI]	0,45 [0,32 – 0,63]	
Cox-Regression: schrittweise Selektion der Kovariablen: Finales Modell: Behandlung, LDH bei Baseline, Krankheitsstadium bei Screening		
Behandlungs HR † [95%-KI]	0,44 [0,32 – 0,58]	
p-Wert ‡	<0,0001	

* Konfidenzintervalle für die Quartile wurden nach der Methode von Brookmeyer-Crowley berechnet

† Hazard Ratios wurden nach der Methode von Pike geschätzt. Ein HR <1 deutet daraufhin, dass das Risiko durch Trametinib (im Vergleich zu Chemotherapie) verringert wird.

‡ Stratifizierter log-rank p-Wert

Abkürzungen: HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall, LDH, Laktatdehydrogenase; PFS, progression-free survival

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

Nicht zutreffend, da bei der Suche nach Studien für diese Nutzenbewertung nur eine relevante Studie identifiziert werden konnte.

4.3.1.3.1.3 Tumoransprechen – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunktes Tumoransprechen

Studie	Operationalisierung
MEK114267 (METRIC)	Der Endpunkt „Tumoransprechen" wurde durch zwei Operationalisierungen erfasst: 1. Gesamtansprechrate Die Gesamtansprechrate (overall response rate, ORR) war definiert als der Anteil der Patienten, die vom Beginn der Behandlung bis zur Tumorprogression oder dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie auf Basis der RECIST-Kriterien entweder ein bestätigtes partielles (partial response, PR) oder vollständiges Ansprechen (complete response, CR) aufwiesen. 2. Dauer des Ansprechens Die Dauer des Ansprechens war definiert als die Zeit vom erstmaligen Erreichen eines partiellen (PR) oder vollständigen Ansprechens (CR) bis zur ersten dokumentierten Progression oder zum Tod unabhängig von der zugrundeliegenden Todesursache. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Tumorevaluation. Bei Patienten, bei denen eine Progression nach längerem Loss-to-follow-up oder nach dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Tumorevaluation vor dem Loss-to-follow-up bzw. vor dem Beginn der neuen antineoplastischen Therapie. Das Tumoransprechen und das Auftreten einer Krankheitsprogression wurden mittels radiologischer bzw. photographischer Evidenz auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) bestimmt. Die Zielläsionen wurden zu Studienbeginn, alle 8 Wochen bis zu Woche 56 sowie danach alle 12 Wochen bis zur Progression der Erkrankung mittels radiologischer (MRT oder CT) sowie photographischer Evidenz evaluiert. Wenn zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs noch keine Krankheitsprogression vorlag, wurden auch bei vorzeitigem Abbruch der Behandlung weiterhin radiologische Untersuchungen bis zum Tod, der Progression, dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie oder dem Rückzug der Einwilligungserklärung durchgeführt.

Abkürzungen: CR, complete response; CT, Computertomographie; MRT, Magnetresonanztomographie; ORR, overall response rate; PR, partial response; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

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

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

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Tumoransprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Operationalisierung: Gesamtansprechrate						
MEK114267 (METRIC)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Operationalisierung: Dauer des Ansprechens						
MEK114267 (METRIC)	niedrig	nein	nein*	ja	ja	niedrig

* Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um einen Sonderfall, bei dem eine Auswertung nach dem ITT-Prinzip (in Bezug auf den Einschluss aller Patienten) nicht sinnvoll wäre.

Abkürzungen: ITT, Intention to treat

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist nicht auszugehen, da die Auswertung der Daten entsprechend dem ITT-Prinzip erfolgte und weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist als äußerst gering einzuschätzen, da der Endpunkt mit Hilfe klar definierter, objektiver Kriterien erfasst wurde, die nicht von der subjektiven Beurteilung des Prüfers oder des Patienten beeinflusst werden. Darüber hinaus wurden die Ergebnisse durch ein unabhängiges verblindetes Expertenteam (BIRC) bestätigt. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Tumoransprechen“ daher als „niedrig“ eingestuft. Siehe auch Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

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

Tabelle 4-26: Ergebnisse zum Tumoransprechen (Beurteilung durch den Prüfarzt) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tumoransprechen **Datenschnitt: 26. Oktober 2011**	**MEK114267 (METRIC)**	
	Trametinib (N=214)	**Chemotherapie (N=108)**
Gesamtansprechrate		
Gesamtansprechrate (ORR)		
N (gesamt)	214	108
Zahl der Patienten, n (%)	47 (22)	9 (8)
RR [95%-KI][*]	2,64 [1,34 – 5,17]	
OR [95%-KI][*]	3,10 [1,45 – 6,59]	
Differenz [95%-KI]	14 [3,1 – 25,1]	
p-Wert[†]	0,0100	
Bestes Ansprechen, n (%)		
Vollständiges Ansprechen (CR)[‡]	4 (2)	0
Partielles Ansprechen (PR)[‡]	43 (20)	9 (8)
Stabile Erkrankung[‡]	119 (56)	34 (31)
Krankheitsprogression[‡]	38 (18)	50 (46)
Nicht auswertbar	10 (5)	15 (14)
Dauer des Ansprechens		
N (gesamt)	47	9
Zahl der Patienten, n (%)		
Ereignis (Tod oder Progress)	12 (26)	2 (22)
Zensierung, Follow-up beendet	0	0
Zensierung, Follow-up andauernd	35 (74)	7 (78)
Schätzer für Dauer des Ansprechens (Monate)		
Median [95%-KI]	5,5 [4,1 – 5,9]	n.e. [5,0 – n. e.]

[*] Eigene Berechnung

[†] Berechnung des p-Werts mit Hilfe exakten Tests von Fisher

[‡] Definition gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1)

Abkürzungen: CR, complete response; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht; OR, Odds Ratio; ORR, overall response rate; PR, partial response; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RR, Risk Ratio

Die Gesamtansprechrate (objective response rate, ORR) und die Dauer des Ansprechens zählten zu den sekundären Endpunkten der METRIC-Studie. Die Gesamtansprechrate war dabei definiert als der Anteil der Patienten, die vom Beginn der Behandlung bis zur Tumorprogression oder dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie entweder ein bestätigtes partielles (partial response, PR) oder vollständiges Ansprechen (complete response, CR) aufwiesen. Die Dauer des Ansprechens umfasste die Zeit vom erstmaligen Erreichen eines partiellen (PR) oder vollständigen Ansprechens (CR) bis zur ersten

dokumentierten Progression der Erkrankung oder zum Tod unabhängig von der zugrundeliegenden Todesursache (siehe Tabelle 4-24). Die Beurteilung des Tumoransprechens erfolgte photographisch (für Hautläsionen) oder radiographisch (Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT)-Scans) standardisiert anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1).

Wie die primäre Analyse zum Datenschnitt am 26. Oktober 2011 zeigte, war die Gesamtansprechrate unter der Trametinib-Monotherapie signifikant höher als unter der Kontrolltherapie (22% vs. 8%; p=0,0100) (Tabelle 4-26). Die mediane Dauer des Ansprechens unter der Trametinib-Therapie betrug 5,5 Monate; im Kontrollarm konnte wegen der geringen Zahl der Patienten mit Ansprechen und der geringen Ereignisrate noch keine mediane Dauer des Ansprechens bestimmt werden. Insgesamt bestätigen die Ergebnisse zum Tumoransprechen damit den klaren Vorteil der Behandlung mit Trametinib gegenüber der Chemotherapie.

Die Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Tumoransprechen, bei der die Beurteilung des Tumoransprechens nicht durch den Prüfarzt, sondern durch ein unabhängiges Review-Komitee erfolgte, liefert geringfügig niedrigere Ansprechraten in beiden Behandlungsarmen, zeigt jedoch weitgehend konsistente Effekte (Tabelle 4-27).

Tabelle 4-27: Ergebnisse zum Tumoransprechen (Beurteilung durch das zentrale unabhängige Review-Komitee) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tumoransprechen **Datenschnitt: 26. Oktober 2011**	**MEK114267 (METRIC)**	
	Trametinib (N=214)	**Chemotherapie (N=108)**
Gesamtansprechrate		
Gesamtansprechrate (ORR)		
N (gesamt)	214	108
Zahl der Patienten, n (%)	41 (19)	5 (5)
RR [95%-KI][**]	4,14 [1,68 – 10,17]	
OR [95%-KI][**]	4,88 [1,87 – 12,75]	
Differenz [95%-KI]	15 [4,6 – 25,5]	
p-Wert[†]	0,0029	
Bestes Ansprechen, n (%)		
Vollständiges Ansprechen (CR)[‡]	0	1 (<1%)
Partielles Ansprechen (PR)[‡]	41 (19%)	4 (4%)
Stabile Erkrankung[‡]	110 (51%)	34 (31%)
Krankheitsprogression[‡]	32 (15%)	47 (44%)
Nicht auswertbar	14 (7)	15 (14%)
Nicht zutreffend[*]	2 (<1)	1 (<1)

Tumoransprechen **Datenschnitt: 26. Oktober 2011**	**MEK114267 (METRIC)**	
	Trametinib (N=214)	**Chemotherapie (N=108)**
Dauer des Ansprechens		
N (gesamt)	41	5
Zahl der Patienten, n (%)		
Ereignis (Tod oder Progress)	8 (20)	1 (20)
Zensierung, Follow-up beendet	8 (20)	0
Zensierung, Follow-up andauernd	35 (74)	7 (78)
Schätzer für Dauer des Ansprechens (Monate)		
Median [95%-KI]	5,6 [4,1 – 5,9]	n. e. [3,5 – n. e.]

[*] Daten für einen 2 Patienten aus der Trametinib-Gruppe und einen Patienten aus der Chemotherapie-Gruppe konnten nicht bewertet werden, da bei diesen Patienten im unabhängigen Review zu Studienbeginn keine Läsion identifiziert wurde

[**] Eigene Berechnung

[†] Berechnung des p-Werts mit Hilfe exakten Tests von Fisher

[‡] Definition gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1)

Abkürzungen: CR, complete response; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht; OR, Odds Ratio; ORR, overall response rate; PR, partial response; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RR, Risk Ratio

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

Nicht zutreffend, da bei der Suche nach Studien für diese Nutzenbewertung nur eine relevante Studie identifiziert werden konnte.

4.3.1.3.1.4 Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30) – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunktes Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)

Studie	Operationalisierung
MEK114267 (METRIC)	Der Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ wurde anhand der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 Fragebogens bewertet. Operationalisiert wurde der Endpunkt als Veränderungen der Scores zu Woche 6 und Woche 12 bezogen auf den Ausgangswert zu Studienbeginn. Mit dem QLQ-C30-Fragebogen der EORTC werden über 30 Fragen die wichtigsten Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfasst. Er besteht aus einer Globalskala (allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität), fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion) und einigen Symptomskalen bzw. Einzel-Items, die die häufigsten von Tumorpatienten berichteten Symptome (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö) sowie finanzielle Schwierigkeiten erfassen. Bei den für die Erfassung der Krankheitssymptomatik herangezogenen Symptomskalen bzw. Einzel-Items zeigen dabei höhere Werte eine stärker ausgeprägte Symptomatik an. Die Datenerhebung für den EORTC-QLQ-C30 erfolgte zum Screening/Baseline, zu den Studienwochen 6, 12, 21, 30, und danach alle 12 Wochen bis zur Krankheitsprogression, sowie bei Krankheitsprogression und 6 Wochen nach Progression. Die einzelnen Werte der Befragung wurden gemäß der Anweisungen des Scoring-Manuals der EORTC Quality of Life Group, wie im SAP detailliert beschrieben, transformiert und zu Skalenwerten zusammengefasst. Die Veränderungen der Scores zwischen Baseline und den späteren Erhebungszeitpunkten wurden durch eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Messwiederholungen (Repeated-Measurement Methode) analysiert. Für die Analyse wurde ein Modell mit gemischten Effekten, den Baselinewerten als Kovariablen, sowie Zeit, Behandlung und Interaktionsterm von Behandlung und Zeit als feste Effekte berücksichtigt. Als Ergebnis wurden der adjustierte Mittelwert und der zugehörige Standardfehler dargestellt. Der Behandlungsunterschied wurde durch die Differenz der adjustierten Mittelwerte mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall und p-Wert dargestellt. Alle für den jeweiligen Zeitpunkt vorliegenden Daten wurden in die Auswertung einbezogen.

Abkürzungen: ANCOVA, analysis of covariance; EORTC-QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30

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

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

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MEK114267 (METRIC)	niedrig	nein	nein	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Aufgrund des offenen Studiendesigns ist eine relevante Verzerrung der Ergebnisse nicht auszuschließen. Da die mittels des EORTC-QLQ-C30 erfassten Daten nur bis 6 Wochen nach Progress erhoben wurden, das PFS aber im Trametinib-Behandlungsarm erheblich länger war als im Chemotherapie-Arm, ist außerdem von Unterschieden der Beobachtungszeit zwischen den Behandlungsarmen auszugehen. Durch die kürzere Beobachtungsdauer im Kontrollarm ist der Nichtberücksichtigungsanteil bei der Analyse in dieser Gruppe zu späteren Erhebungszeitpunkten erhöht und unterscheidet sich vom entsprechenden Anteil im Interventionsarm. Die deutlich längere Beobachtungsdauer im Interventionsarm sowie der höhere Nichtberücksichtigungsanteil im Kontrollarm können ebenfalls zu Verzerrungen führen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ deshalb als „hoch“ eingestuft. Siehe auch Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Ergebnisse zur Veränderung der Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 sind in Tabelle 4-30 zusammengefasst. Alle Ergebnisse bilden die Daten zum Datenschnitt vom 26. Oktober 2011 ab und beschreiben die Veränderung der Symptomatik nach 6 bzw. 12 Wochen bezogen auf den Ausgangswert zu Studienbeginn.

Tabelle 4-30: Ergebnisse zur Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung relativ zum Ausgangswert	Behandlung	N	n	Adjus-tierter MW	SE	Gruppenunterschied Trametinib vs. Chemotherapie [95%-KI]	p-Wert
Studie: MEK114267 (METRIC)							
Fatigue							
Woche 6	Trametinib	214	169	2,46	1,615	-4,724 [-10,83 – 1,382]	0,129
	Chemotherapie	108	64	7,18	2,643		
Woche 12	Trametinib	214	125	7,30	1,899	0,255 [-7,580 – 8,08]	0,949
	Chemotherapie	108	34	7,05	3,483		
Übelkeit/Erbrechen							
Woche 6	Trametinib	214	172	1,17	1,188	-5,124 [-9,609 – -0,640]	0,025
	Chemotherapie	108	65	6,30	1,940		
Woche 12	Trametinib	214	128	3,26	1,375	-3,263 [-9,033 – 2,508]	0,266
	Chemotherapie	108	35	6,52	2,576		
Schmerzen							
Woche 6	Trametinib	214	172	-9,61	1,549	-9,678 [-15,55 – -3,803]	0,001
	Chemotherapie	108	64	0,07	2,547		
Woche 12	Trametinib	214	126	-7,95	1,943	-12,488 [-20,70 – -4,274]	0,003
	Chemotherapie	108	34	4,54	3,678		
Dyspnoe							
Woche 6	Trametinib	214	173	-1,21	1,520	-8,280 [-14,04 – -2,520]	0,005
	Chemotherapie	108	65	7,07	2,494		
Woche 12	Trametinib	214	127	5,72	1,995	4,485 [-3,832 – 12,801]	0,289
	Chemotherapie	108	35	1,24	3,707		
Schlaflosigkeit							
Woche 6	Trametinib	214	173	-9,78	1,725	-6,408 [-12,96 – 0,144]	0,055
	Chemotherapie	108	64	-3,37	2,843		
Woche 12	Trametinib	214	128	-8,67	2,106	-7,437 [-16,32 – 1,445]	0,100
	Chemotherapie	108	35	-1,24	3,974		
Appetitverlust							
Woche 6	Trametinib	214	172	-0,57	1,646	-5,955 [-12,21 – 0,297]	0,062
	Chemotherapie	108	65	5,38	2,701		
Woche 12	Trametinib	214	128	-0,43	1,957	-6,535 [-14,61 – 1,544]	0,112
	Chemotherapie	108	35	6,11	3,585		

Veränderung relativ zum Ausgangswert	Behandlung	N	n	Adjus-tierter MW	SE	Gruppenunterschied Trametinib vs. Chemotherapie [95%-KI]	p-Wert
Obstipation							
Woche 6	Trametinib	214	174	3,45	1,533	2,284 [-3,540 – 8,108]	0,441
	Chemotherapie	108	65	1,17	2,518		
Woche 12	Trametinib	214	127	4,15	1,700	-3,724 [-10,86 – 3,411]	0,304
	Chemotherapie	108	34	7;05	3;483		
Diarrhö							
Woche 6	Trametinib	214	175	15,89	1,717	12,597 [6,082 – 19,113]	<0,001
	Chemotherapie	108	65	3,30	2,827		
Woche 12	Trametinib	214	127	17,06	2,040	10,516 [1,972 – 19,060]	0,016
	Chemotherapie	108	35	6,55	3,818		

Zur Analyse der Veränderungen auf den Symptomskalen wurde eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Messwiederholungen (Repeated-Measurement Methode) verwendet. Für die Analyse wurde ein Modell mit gemischten Effekten, den Baselinewerten als Kovariablen, sowie Zeit, Behandlung und Interaktionsterm von Behandlung und Zeit als feste Effekte berücksichtigt.

Abkürzungen: ANCOVA, analysis of covariance; EORTC-QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; MW, Mittelwert (mittlere Veränderung vom Ausgangswert); N, Anzahl Patienten im Behandlungsarm; n, Anzahl Patienten in der Auswertung; SE, Standardfehler

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden die Veränderungen zu Woche 6 und Woche 12 herangezogen, wobei ein Ansteigen der Skalenwerte eine Zunahme bzw. Verschlechterung der jeweiligen Symptome reflektiert. Zu diesen beiden Zeitpunkten hatte, gemäß Studienplan, jeweils ein Tumorstaging der Patienten stattgefunden, womit die Werte dieser beiden Zeitpunkte einen direkten Bezug zur Wirksamkeit der Therapien haben. In Woche 6, dem Zeitpunkt für den die meisten Daten vorliegen, fand das erste Tumorstaging statt. Bei knapp 50% der Patienten im Chemotherapie-Behandlungsarm wurde bereits zu diesem Zeitpunkt ein Progress (mediane Zeit bis zum Progress: 1,5 Monate) festgestellt. In Woche 12, dem Zeitpunkt des zweiten Tumorstagings, hatten bereits deutlich mehr als die Hälfte der mit Chemotherapie behandelten Patienten einen Progress. Die Veränderungen zu späteren Zeitpunkten (Woche 21 und 30, sowie zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression und 6 Wochen danach) liegen nur noch für wenige Patienten, in der Größenordnung 10% bis 25%, Daten vor. Zum Zeitpunkt 6 Wochen nach Progress liegen nur Daten für Patienten vor, die mit Trametinib behandelt wurden. Aufgrund dieser Datenlage erlauben diese späteren Zeitpunkte keine validen Aussagen zur Krankheitssymptomatik mehr.

Da die mittels des EORTC-QLQ-C30 erfassten Daten nur bis zu 6 Wochen nach der Krankheitsprogression erhoben wurden, das PFS im Trametinib-Arm aber erheblich länger war als im Chemotherapie-Arm, ist von relevanten Unterschieden in der Beobachtungszeit

zwischen den Behandlungsarmen auszugehen. Um die unterschiedlichen Beobachtungsdauern adäquat zu berücksichtigen, wäre die Analyse der Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung auf Basis von Time-to-Event-Analysen (Cox-Regression) notwendig gewesen. Auf eine solche Zusatzanalyse wurde jedoch verzichtet, da ein indirekter Vergleich mit den Daten der zVT Vemurafenib aufgrund methodischer Bedenken sowie der Verwendung unterschiedlicher Erhebungsinstrumente in den beiden relevanten Studien nicht möglich war. Die Darstellung der Daten der METRIC-Studie im folgenden Abschnitt erfolgt daher ausschließlich entsprechend der im Studienprotokoll geplanten Auswertung der stetigen Daten (Veränderung der Mittelwerte gegenüber Studienbeginn sowie Mittelwertdifferenzen).

Die Werte für die verschiedenen Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens zu Studienbeginn waren zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

Bei der Analyse des Behandlungseffektes, gemessen mittels der Veränderung der Werte vom Studienbeginn durch eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) nach der Repeated-Measurement Methode, zeigte sich für das Morbiditätskriterium „Schmerzen“ zu beiden Zeitpunkten ein signifikanter Unterschied zugunsten von Trametinib (MWD [95%-KI]: -9,678 [-15,55 – -3,803]; p=0,001 zu Woche 6 bzw. -12,488 [-20,70 – -4,274]; p=0,003 zu Woche 12), während sich für „Diarhhö“ zu beiden Zeitpunkten ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Trametinib ergab (MWD [95%-KI]: 12,597 [6,082 – 19,113], p<0,001 zu Woche 6 bzw. 10,516 [1,972 – 19,060]; p=0,016 zu Woche 12). Bei den weiteren Symptomskalen zeigte sich für Dyspnoe sowie Übelkeit/Erbrechen ein signifikanter Vorteil für Trametinib zum Erhebungszeitpunkt nach 6 Wochen. Für alle weiteren Skalen konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede gezeigt werden. Insgesamt war jedoch bei der Mehrzahl der untersuchten Symptome jeweils ein numerischer Vorteil für Patienten, die mit Trametinib behandelt wurden, zu beobachten.

Ergänzend ist anzumerken, dass die für die Studienauswertung verwendete Auswertung der stetigen Daten nicht dazu geeignet ist, die Stabilisierung der Krankheitssymptomatik über einen bestimmten Zeitraum (Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung) zu erfassen, die aufgrund des natürlichen Verlaufs der Erkrankung, bei dem keine Verbesserung mehr zu erwarten ist, ebenfalls ein relevantes Therapieziel darstellt. Da es im vorliegenden Indikationsgebiet mit der Progression jedoch häufig zu einer dramatischen Verschlechterung der Symptomatik kommt (10), wären bei einer solchen Auswertung aufgrund der deutlichen Verlängerung des PFS unter Trametinib weitere Vorteile für Trametinib zu erwarten.

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

Da auf Seiten des zu bewertenden Arzneimittels nur eine relevante Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

4.3.1.3.1.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

4.3.1.3.1.5.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC-QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
MEK114267 (METRIC)	Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ wurde anhand der Globalskala und der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 Fragebogens bewertet. Operationalisiert wurde der Endpunkt als Veränderungen der Scores zu Woche 6 und Woche 12 bezogen auf den Ausgangswert zu Studienbeginn. Mit dem QLQ-C30-Fragebogen der EORTC werden über 30 Fragen die wichtigsten Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfasst. Er besteht aus einer Globalskala (allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität), fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion) und einigen Symptomskalen bzw. Einzel-Items, die die häufigsten von Tumorpatienten berichteten Symptome (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö) sowie finanzielle Schwierigkeiten erfassen. Für die Funktionsskalen und die Gesamtlebensqualität stehen höhere Werte für einen besseren Zustand bzw. ein besseres Befinden des Patienten. Die Datenerhebung für den EORTC-QLQ-C30 erfolgte zum Screening/Baseline, zu den Studienwochen 6, 12, 21, 30, und dann alle 12 Wochen bis zur Krankheitsprogression, sowie bei Krankheitsprogression und 6 Wochen nach Progression. Die einzelnen Werte der Befragung wurden gemäß der Anweisungen des Scoring-Manuals der EORTC Quality of Life Group, wie im SAP detailliert beschrieben, transformiert und zu Skalenwerten zusammengefasst. Die Veränderungen der Scores zwischen Baseline und den späteren Erhebungszeitpunkten wurden durch eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Messwiederholungen (Repeated-Measurement Methode) analysiert. Für die Analyse wurde ein Modell mit gemischten Effekten, den Baselinewerten als Kovariablen, sowie Zeit, Behandlung und Interaktionsterm von Behandlung und Zeit als feste Effekte berücksichtigt. Als Ergebnis wurden der adjustierte Mittelwert und der zugehörige Standardfehler dargestellt. Der Behandlungsunterschied wurde durch die Differenz der adjustierten Mittelwerte mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall und p-Wert dargestellt. Alle für den jeweiligen Zeitpunkt vorliegenden Daten wurden in die Auswertung einbezogen.
Abkürzungen: ANCOVA, analysis of covariance; EORTC-QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30	

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

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

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MEK114267 (METRIC)	niedrig	nein	nein	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Aufgrund des offenen Studiendesigns ist eine relevante Verzerrung der Ergebnisse nicht auszuschließen. Da die mittels des EORTC-QLQ-C30 erfassten Daten nur bis 6 Wochen nach Progress erhoben wurden, das PFS aber im Trametinib-Behandlungsarm erheblich länger war als im Chemotherapie-Arm, ist außerdem von Unterschieden der Beobachtungszeit zwischen den Behandlungsarmen auszugehen. Durch die kürzere Beobachtungsdauer im Kontrollarm ist der Nichtberücksichtigungsanteil bei der Analyse in dieser Gruppe zu späteren Erhebungszeitpunkten erhöht und unterscheidet sich vom entsprechenden Anteil im Interventionsarm. Die deutlich längere Beobachtungsdauer im Interventionsarm sowie der höhere Nichtberücksichtigungsanteil im Kontrollarm können ebenfalls zu Verzerrungen führen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ deshalb als „hoch“ eingestuft. Siehe auch Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Die Ergebnisse zur Veränderung der Lebensqualität gemessen anhand des EORTC-QLQ-C30 sind in Tabelle 4-33 zusammengefasst. Alle Ergebnisse bilden die Daten zum Datenschnitt vom 26. Oktober 2011 ab und beschreiben die Veränderung der Lebensqualität nach 6 bzw. 12 Wochen bezogen auf den Ausgangswert zu Studienbeginn.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC-QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung relativ zum Ausgangswert	Behandlung	N	n	MW	SE	Gruppenunterschied Trametinib vs. Chemotherapie [95%-KI]	p-Wert
Studie: MEK114267 (METRIC)							
Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität							
Woche 6	Trametinib	214	174	1,30	1,229	4,089 [-0,623 – 8,801]	0,089
	Chemotherapie	108	64	-2,79	2,038		
Woche 12	Trametinib	214	127	-0,22	1,526	3,948 [-2,495 – 10,391]	0,228
	Chemotherapie	108	35	-4,16	2,875		
Körperliche Funktion							
Woche 6	Trametinib	214	170	-0,11	1,054	5,071 [1,037 – 9,105]	0,014
	Chemotherapie	108	62	-5,18	1,752		
Woche 12	Trametinib	214	127	-1,90	1,216	4,374 [-0,825 – 9,574]	0,099
	Chemotherapie	108	33	-6,28	2,333		
Rollenfunktion							
Woche 6	Trametinib	214	172	-0,80	1,607	7,140 [0,967 – 13,313]	0,024
	Chemotherapie	108	62	-7,94	2,687		
Woche 12	Trametinib	214	127	-5,40	2,153	7,275 [-1,830 – 16,379]	0,117
	Chemotherapie	108	34	-12,67	4,077		
Emotionale Funktion							
Woche 6	Trametinib	214	172	4,67	1,156	3,244 [-1,212 – 7,701]	0,153
	Chemotherapie	108	62	1,42	1,941		
Woche 12	Trametinib	214	124	5,61	1,352	1,906 [-3,724 – 7,535]	0,505
	Chemotherapie	108	34	3,70	2,512		
Kognitive Funktion							
Woche 6	Trametinib	214	175	-4,14	1,055	-3,607 [-7,654 – 0,440]	0,080
	Chemotherapie	108	64	-0,54	1,759		
Woche 12	Trametinib	214	127	-3,72	1,201	-2,924 [-7,931 – 2,083]	0,251
	Chemotherapie	108	35	-0,79	2,232		
Soziale Funktion							
Woche 6	Trametinib	214	174	-3,80	1,661	-1,155 [-7,466 – 5,157]	0,719
	Chemotherapie	108	65	-2,65	2,736		
Woche 12	Trametinib	214	127	-1,50	1,984	6,962 [-1,292 – 15,216]	0,098
	Chemotherapie	108	35	-8,47	3,679		

Zur Analyse der Veränderungen auf den Lebensqualitätsskalen des EORTC-QLQ-C30 wurde eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Messwiederholungen (Repeated-Measurement Methode) verwendet. Für die Analyse wurde ein Modell mit gemischten Effekten, den Baselinewerten als Kovariablen, sowie Zeit, Behandlung und Interaktionsterm von Behandlung und Zeit als feste Effekte berücksichtigt.

Abkürzungen: ANCOVA, analysis of covariance; EORTC-QLQ-C30, European Organisation for Research and

Veränderung relativ zum Ausgangswert	Behandlung	N	n	MW	SE	Gruppenunterschied Trametinib vs. Chemotherapie [95%-KI]	p-Wert
Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; MW, Mittelwert (mittlere Veränderung vom Ausgangswert); N, Anzahl Patienten im Behandlungsarm; n, Anzahl Patienten in der Auswertung; SE, Standardfehler							

Analog zur Auswertung der Symptomskalen in Abschnitt 4.3.1.3.1.4 wurde die Veränderungen zu Woche 6 und Woche 12 zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen, wobei – anders als bei den Symptomskalen – bei den Skalen zur Lebensqualität eine Zunahme der jeweiligen Scores mit einem besseren Zustand bzw. ein besseres Befinden des Patienten gleichzusetzen ist. Auch hier wurden keine Zusatzanalysen zur Berücksichtigung der variablen Beobachtungszeiten durchgeführt, sondern die Ergebnisse der METRIC-Studie entsprechend der im Studienprotokoll vorgesehenen Auswertung der stetigen Daten präsentiert (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4).

Die Werte für die verschiedenen Lebensqualitätsskalen des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens zu Studienbeginn waren zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

Bei der Analyse des Behandlungseffektes, gemessen mittels der Veränderung der Werte vom Studienbeginn durch eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) nach der Repeated-Measurement Methode, zeigte sich für die Körperliche Funktion sowie für die Rollenfunktion zu Woche 6 ein signifikanter Unterschied zugunsten von Trametinib (MWD [95%-KI]: 5,071 [1,037 – 9,105]; p=0,014 bzw. 7,140 [0,967 – 13,313]; p=0,024). Bei den weiteren Skalen ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Sowohl bei der Globalskala „Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität“ als auch bei der Mehrzahl der fünf Funktionsskalen war jedoch ein numerischer Vorteil für Patienten, die mit Trametinib behandelt wurden, zu beobachten.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass der therapeutische Nutzen von Trametinib gegenüber der Chemotherapie nicht mit einer Verschlechterung der Lebensqualität erkauft wird. Im Gegenteil, unter der Trametinib-Therapie konnte sogar eine leichte Verbesserung von Lebensqualitätsparametern beobachtet werden. Darüber hinaus ist anzumerken, dass die für die Studienauswertung verwendete Auswertung der stetigen Daten nicht dazu geeignet ist, die Stabilisierung der Lebensqualität über einen bestimmten Zeitraum (Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung) zu erfassen, die aufgrund des natürlichen Verlaufs der Erkrankung, bei dem keine Verbesserung mehr zu erwarten ist, ebenfalls ein relevantes Therapieziel darstellt. Da es häufig mit der Progression zu einer

dramatischen Verschlechterung der Lebensqualität kommt (10), wären bei einer solchen Auswertung aufgrund der deutlichen Verlängerung des PFS unter Trametinib weitere Vorteile für Trametinib zu erwarten.

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

Nicht zutreffend, da bei der Suche nach Studien für diese Nutzenbewertung nur eine Studie identifiziert wurde.

4.3.1.3.1.5.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)

Studie	Operationalisierung
MEK114267 (METRIC)	Der Fragebogen EQ-5D misst 5 Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Beweglichkeit/Mobilität, Fähigkeit zur Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden, Angst/Niedergeschlagenheit) und enthält zusätzlich eine visuelle Analogskala (VAS) zur Selbstbewertung des aktuellen Gesundheitszustandes, die von 0= Schlechtester denkbarer Gesundheitszustand bis 100= Bester denkbarer Gesundheitszustand reicht. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird ausschließlich die visuelle Analogskala herangezogen (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Diese erfasst den aktuellen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100, wobei höhere Werte mit einem besseren Zustand bzw. einem besseren Befinden des Patienten gleichzusetzen sind. Die Datenerhebung für den EQ-5D erfolgte zum Screening/Baseline, zu den Studienwochen 6, 12, 21, 30, und dann alle 12 Wochen bis zur Krankheitsprogression, sowie bei Krankheitsprogression und 6 Wochen nach Progression. Die Veränderungen des VAS Scores relativ zum Baselinewert wurden für Woche 6 und Woche 12 analysiert. Für die Analyse wurde ein gemischtes Modell für Messwiederholungen (MMRM) angewendet. Das Modell enthielt den Ausgangswert als Kovariate sowie Zeit, Behandlung und Interaktionsterm von Behandlung und Zeit als feste Effekte. Als Ergebnis wurden der adjustierte Mittelwert und der zugehörige Standardfehler dargestellt. Der Behandlungsunterschied wurde durch die Differenz der adjustierten Mittelwerte mit zugehörigem 95%-Konfidenzintervall und p-Wert dargestellt. Alle für den jeweiligen Zeitpunkt vorliegenden Daten wurden in die Auswertung einbezogen.
Abkürzungen: ANCOVA, analysis of covariance; EQ-5D, European Quality of Life-5 Dimensions; MMRM, Mixed-Model Repeated Measures; VAS, visuelle Analogskala	

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

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

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
MEK114267 (METRIC)	niedrig	nein	nein	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Aufgrund des offenen Studiendesigns ist eine relevante Verzerrung der Ergebnisse nicht auszuschließen. Da die mittels des EQ-5D erfassten Daten nur bis 6 Wochen nach Progress erhoben wurden, das PFS aber im Trametinib-Behandlungsarm erheblich länger war als im Chemotherapie-Arm, ist außerdem von Unterschieden der Beobachtungszeit zwischen den Behandlungsarmen auszugehen. Durch die kürzere Beobachtungsdauer im Kontrollarm, ist der Nichtberücksichtigungsanteil bei der Analyse in dieser Gruppe zu späteren Erhebungszeitpunkten erhöht und unterscheidet sich vom entsprechenden Anteil im Interventionsarm. Die deutlich längere Beobachtungsdauer im Interventionsarm sowie der höhere Nichtberücksichtigungsanteil im Kontrollarm können ebenfalls zu Verzerrungen führen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)“ deshalb als „hoch“ eingestuft. Siehe auch Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-36: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EQ-5D VAS) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EQ-5D **Datenschnitt: 26. Oktober 2011**	**MEK114267 (METRIC)**	
	Trametinib (N=214)	**Chemotherapie (N=108)**
VAS Score		
Studienbeginn		
N	207	98
Mittelwert (SD)	64,4 (25,46)	69,7 (23,17)
Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 6 Wochen*		
N (gesamt)	171	64
Adjustierter Mittelwert (± SE)	3,61 (1,124)	0,46 (1,862)
Behandlungsunterschied Trametinib vs. Chemotherapie [95%-KI]	3,154 [-1,145 – 7,453]	
p-Wert	0,150	
Veränderung gegenüber Studienbeginn nach 12 Wochen*		
N (gesamt)	128	34
Adjustierter Mittelwert (± SE)	1,19 (1,424)	-0,11 (2,614)
Behandlungsunterschied Trametinib vs. Chemotherapie [95%-KI]	1,297 [-4,583 – 7,177]	
p-Wert	0,664	

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EQ-5D **Datenschnitt: 26. Oktober 2011**	**MEK114267 (METRIC)**	
	Trametinib (N=214)	**Chemotherapie (N=108)**
* gemischtes Modell für Messwiederholungen (MMRM) mit unstrukturierter Kovarianzmatrix. Der Ausgangswert wurde als Kovariate ins Modell eingeschlossen, sowie Zeit, Behandlung und Interaktionsterm von Behandlung und Zeit als feste Effekte. Abkürzungen: EQ-5D, European Quality of Life-5 Dimensions; KI, Konfidenzintervall; MMRM, Mixed-Model Repeated Measures; SD, Standardabweichung; SE, Standardfehler; VAS, Visuelle Analogskala		

Analog zur Auswertung des EORTC-QLQ-C30 in den Abschnitten 4.3.1.3.1.4 und 4.3.1.3.1.5.1 wurden die Veränderungen zu Woche 6 und Woche 12 zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels EQ-5D herangezogen, wobei eine Zunahme des Scores mit einem besseren Zustand bzw. ein besseres Befinden des Patienten gleichzusetzen ist. Auch hier wurden – wie bei der Auswertung des EORTC-QLQ-C30 – keine Zusatzanalysen zur Berücksichtigung der variablen Beobachtungszeiten durchgeführt, sondern die Ergebnisse der METRIC-Studie entsprechend der im Studienprotokoll vorgesehenen Auswertung der stetigen Daten präsentiert (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4).

Die Werte für den EQ-5D-VAS-Score zu Studienbeginn waren in beiden Behandlungsarmen ähnlich, mit etwas besseren Werten im Chemotherapie-Arm.

In den Wochen 6 und 12 erhöhte bzw. verbesserte sich der EQ-5D-VAS-Score im Trametinib-Arm, während im Chemotherapie-Arm zu Woche 6 eine geringfügige Erhöhung und zu Woche 12 eine geringfügige Reduktion des Scores beobachtet wurde. Zu keinem der beiden Erhebungszeitpunkte zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; zu beiden Zeitpunkten lag jedoch ein numerischer Vorteil für Patienten der Trametinib-Behandlungsgruppe vor.

Die mit Hilfe des EQ-5D erhobenen Daten bestätigen somit ebenfalls, dass die Therapie mit Trametinib gegenüber der Kontrollintervention nicht zu Einbußen in der Lebensqualität führt. Auch hier muss jedoch ergänzend darauf hingewiesen werden, dass die Auswertung der stetigen Daten nicht dazu geeignet ist, eine Stabilisierung der Lebensqualität über einen bestimmten Zeitraum zu erfassen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.5).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt

wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, da bei der Suche nach Studien für diese Nutzenbewertung nur eine Studie identifiziert wurde.

4.3.1.3.1.6 Verträglichkeit – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung von Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung

MEK114267 (METRIC)	Die Verträglichkeit war sekundärer Endpunkt der Studie.
	Der Beobachtungszeitraum für die hier präsentierten unerwünschten Ereignisse war die randomisierte Phase, von der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum frühesten Eintreten eines der folgenden Zeitpunkte: 28 Tage nach letztmaliger Einnahme der randomisierten Studienmedikation, Tag der ersten Einnahme von Trametinib für Cross-over-Patienten des Chemotherapie-Armes, letzter Studienkontakt oder Tod.
	Alle unerwünschten Ereignisse wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert und mit ihren absoluten und relativen Häufigkeiten dargestellt. Patienten, bei denen dasselbe Ereignis mehr als einmal auftrat, wurden bei der Berechnung der Häufigkeiten nur einmal gezählt.
	
	Die folgenden Kategorien unerwünschter Ereignisse wurden untersucht:
	- Unerwünschte Ereignisse
	- Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥3)*
	- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
	- Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führten
	- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SOC)†:
	  - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
	  - Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
	  - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
	  - Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
	  - Erkrankungen des Nervensystems
	  - Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen
	  - Ernährungs- und Stoffwechselstörungen
	  - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
	  - Augenerkrankungen
	  - Gefäßerkrankungen
	  - Herzerkrankungen
	  - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

* Entsprechend der im Rahmen der Nutzenbewertung üblichen Vorgehensweise wurden schwere unerwünschte Ereignisse der CTCAE-Grade 3, 4 und 5 gemeinsam betrachtet (30, 43, 76-78).

† betrachtet wurden die genannten Systemorganklassen (SOCs) kodiert nach MedDRA (siehe Abschnitt 4.2.5.2 für eine Begründung der Auswahl einzelner SOCs)

Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, System Organ Class

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

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

Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse						
MEK114267 (METRIC)	niedrig	nein	ja	ja	nein*	hoch*
Schwere unerwünschter Ereignisse (CTCAE Grad ≥3)						
MEK114267 (METRIC)	niedrig	nein	ja	ja	nein*	hoch*
Schwerwiegende unerwünschter Ereignisse						
MEK114267 (METRIC)	niedrig	nein	ja	ja	nein*	hoch*
Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse						
MEK114267 (METRIC)	niedrig	nein	ja	ja	nein*	hoch*
Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse						
MEK114267 (METRIC)	niedrig	nein	ja	ja	nein*	hoch*

* Die mediane Behandlungsdauer betrug 4,83 Monate im Interventionsarm im Vergleich zu ungefähr 1,5 bis 2 Monaten im Vergleichsarm. Da bei längerem Behandlungszeitraum mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können, führt dies jedoch zu einer Verzerrung zuungunsten der Trametinib-Therapie.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung der Daten erfolgte internationalen Standards entsprechend anhand der Sicherheitspopulation und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund des Einsatzes unterschiedlicher Darreichungsformen und eines spezifischen Sicherheitsprofils für die Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt. Das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als äußerst gering einzuschätzen, da zur Erhebung unerwünschter Ereignisse größten Teils objektive Kriterien herangezogen werden, wie zum Beispiel bestimmte Messparameter zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen oder festgelegte Definitionen eines schwerwiegenden Ereignisses. Allerdings ist eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der deutlich längeren Behandlungs- und Beobachtungsdauer im Interventionsarm (mediane Behandlungsdauer 4,8 Monate) gegenüber dem Vergleichsarm (mediane Zahl der Behandlungszyklen 2-3;

entspricht einer medianen Behandlungsdauer von 1,5 – 2 Monaten) nicht auszuschließen, da bei längerem Behandlungszeitraum mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können. Somit liegt eine Verzerrung zuungunsten von Trametinib vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Verträglichkeit“ deshalb als „hoch“ eingestuft. Siehe auch Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

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

Im Folgenden berichtet werden Ergebnisse zu unerwünschten Ereignisse in der randomisierten Phase der METRIC-Studie zum ersten Datenschnitt vom 26. Oktober 2011 (Tabelle 4-39) sowie dem aktuellsten Datenschnitt vom 16. Mai 2014 (Tabelle 4-40). Im Vergleich zum ersten Datenschnitt vom 26. Oktober 2011 basieren die Daten des aktuellen Datenschnitts zum 16. Mai 2014 auf längeren Beobachtungzeiten und sind deshalb vorzuziehen. Die Ergebnisse des ersten Datenschnitts werden jedoch ergänzend dargestellt.

Tabelle 4-39: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – erster Datenschnitt (26. Oktober 2011)

Studie	**Unerwünschte Ereignisse in der randomisierten Phase Safety-Population– Datenschnitt 26. Oktober 2011**			
MEK114267 (METRIC)	**Endpunkt**		**Trametinib (N=211)**	**Chemotherapie (N=99)**
	Gesamtrate UEs	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis– n (%)	209 (>99)	91 (92)
	Schwere UEs (CTCAE Grad ≥3)	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis– n (%)	100 (47)	34 (34)
	SUEs	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis– n (%)	38 (18)	20 (20)
	UEs, die zu einem Therapieabbruch führten	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis– n (%)	20 (13)	9 (10)
	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SOCs)			
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis– n (%)	147 (70)	63 (64)

Studie	Unerwünschte Ereignisse in der randomisierten Phase Safety-Population– Datenschnitt 26. Oktober 2011			
	Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis– n (%)	195 (92)	36 (36)
	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis– n (%)	124 (59)	52 (53)
	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis– n (%)	54 (26)	33 (33)
	Erkrankungen des Nervensystems	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis– n (%)	59 (28)	37 (37)
	Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis– n (%)	3 (1)	1 (1)
	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis– n (%)	36 (17)	14 (14)
	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis– n (%)	19 (9)	21 (21)
	Augenerkrankungen	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis– n (%)	37 (18)	5 (5)
	Gefäßerkrankungen	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis– n (%)	52 (25)	16 (16)
	Herzerkrankungen	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis– n (%)	20 (9)	8 (8)
	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis– n (%)	52 (25)	18 (18)

Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC, System Organ Class; SUE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE, unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-40: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – aktuellster Datenschnitt (16. Mai 2014)

Studie	**Unerwünschte Ereignisse in der randomisierten Phase Safety-Population– Datenschnitt 16. Mai 2014**			
MEK114267 (METRIC)	**Endpunkt**		**Trametinib (N=211)**	**Chemotherapie (N=99)**
	Gesamtrate UEs	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis– n (%)	209 (>99)	92 (93)
	Schwere UEs (CTCAE Grad ≥3)	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis– n (%)	114 (54)	35 (35)
	SUEs	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis– n (%)	52 (25)	20 (20)
	UEs, die zu einem Therapieabbruch führten	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis– n (%)	27 (13)	10 (10)
	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SOCs)			
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis– n (%)	148 (70)	64 (65)
	Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis– n (%)	195 (92)	36 (36)
	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis– n (%)	133 (63)	55 (56)
	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis– n (%)	71 (34)	35 (35)
	Erkrankungen des Nervensystems	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis– n (%)	70 (33)	39 (39)
	Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis– n (%)	7 (3)	1 (1)
	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis– n (%)	41 (19)	14 (14)
	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis– n (%)	23 (11)	24 (24)

Studie	Unerwünschte Ereignisse in der randomisierten Phase Safety-Population– Datenschnitt 16. Mai 2014			
	Augenerkrankungen	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis– n (%)	44 (21)	6 (6)
	Gefäßerkrankungen	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis– n (%)	70 (33)	17 (17)
	Herzerkrankungen	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis– n (%)	25 (12)	8 (8)
	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Anzahl Patienten mit mindestens 1 Ereignis– n (%)	62 (29)	20 (20)

Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events, MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, System Organ Class; SUE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE, unerwünschtes Ereignis

Der Beobachtungszeitraum der randomisierten Phase erstreckte sich von der ersten Einnahme der Studienmedikation bis zum Tag 28 nach letztmaliger Einnahme der randomisierten Studienmedikation. Die Einnahme der Studienmedikation erfolgte, mit Ausnahme eines Auftretens anderer Gründe, bis zum Krankheitsprogress.

Bis zum Datenschnitt der Studie MEK114267 (METRIC) am 16. Mai 2014 war die Beobachtungszeit wegen der unterschiedlichen Dauer der Studientherapie von im Median 4,8 Monaten unter Trametinib im Vergleich zu 1,5 bis 2 Monaten im Chemotherapie-Arm relevant verschieden. Die mediane Beobachtungsdauer im Trametinib-Arm war somit ungefähr doppelt so lange wie im Chemotherapie-Arm, was zu einer starken Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten von Trametinib führt. Eine adäquate Methode zur Berücksichtigung der variablen Beobachtungszeiten in den beiden Behandlungsarmen stellt die Auswertung der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses mit Hilfe von Überlebenszeitanalysen (Cox-Regression) dar. Da die Durchführung eines indirekten Vergleichs mit den Daten der zVT aufgrund methodischer Bedenken nicht möglich war, wurde jedoch auf die Erstellung derartiger Zusatzanalysen verzichtet und die Daten entsprechend der Darstellung im Studienbericht auf Basis naiver Proportionen (Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis) dargestellt. Aufgrund der starken Verzerrung der Ergebnisse wurde jedoch von der Berechnung von Effektschätzern (wie etwa dem relativen Risiko, dem Odds Ratio oder der Risikodifferenz) abgesehen.

Unerwünschte Ereignisse

Die Mehrheit der Patienten in beiden Behandlungsarmen, 99% im Trametinib-Arm und 93% im Chemotherapie-Arm, hatten mindestens ein unerwünschtes Ereignis.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥3)

Der Anteil der Patienten, die mindestens ein unerwünschtes Ereignis des Schweregrades ≥3 hatten, war mit 54% im Trametinib-Arm höher als im Chemotherapie-Arm (35%). Allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, dass dieser Unterschied alleine durch die Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der erheblich längeren Beobachtungszeit im Trametinib-Arm bedingt ist (siehe Dossierbewertungen zu Vandetanib und Dabrafenib (30, 79)).

Patienten mit unerwünschten Ereignissen des Schweregrades ≥3 im Trametinib-Arm hatten am häufigsten Bluthochdruck (16%), Hautausschlag (9%) und Müdigkeit (4%). Nur einer dieser Patienten hatte ein unerwünschtes Ereignis (Hautausschlag) vom Schweregrad 4.

Patienten mit unerwünschten Ereignissen des Schweregrades ≥3 im Chemotherapie-Arm hatten am häufigsten eine verringerte Anzahl der Neutrophilen (4%), Neutropenie (3%), Müdigkeit (3%) und Schmerzen in den Extremitäten (2%). Zwei (2%) dieser Patienten hatten eine Neutropenie vom Schweregrad 4.

Insgesamt hatten 5 Patienten (5%) im Chemotherapie-Arm und 14 Patienten (7%) im Trametinib-Arm mindestens ein unerwünschtes Ereignis des Schweregrads 4.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Das Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) war in beiden Behandlungsarmen in der Häufigkeit vergleichbar, obwohl die Beobachtungszeit im Trametinib-Arm erheblich länger war. Im Trametinib-Arm berichteten 25% der Patienten über mindestens ein unerwünschtes Ereignis, im Chemotherapie-Arm waren es 20% der Patienten.

In der Studie MEK114267 (METRIC) wurde für 4 Patienten (2%) im Trametinib-Arm schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berichtet, die zum Tod führten. Dieses waren Nierenversagen (bei 2 Patienten), Leberversagen, Herzinfarkt und Magen- oder Zwölffingerdarm-Perforation (Duodenal perforation). Nur in einem Fall von Nierenversagen konnte nach Einschätzung des Prüfarzts eine kausale Beziehung zu Trametinib nicht ausgeschlossen werden.

Für den Chemotherapie-Arm wurden 2 Patienten (2%) mit unerwünschten Ereignissen (Pseudomembranöse Colitis, Pneumonie), die zum Tod führten, berichtet. Beide wurden vom Prüfarzt als nicht arzneimittelbedingt beurteilt, wobei die Pseudomembranöse Colitis 110 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation, also außerhalb der randomisierten Phase, auftrat.

Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führten

Auch die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten, war trotz der erheblich längeren Beobachtungszeit im Trametinib-Arm zwischen den beiden Studienarmen vergleichbar. Bis zum Datenschnitt am 16. Mai 2014 führten unerwünschte Ereignisse bei 27 Patienten (13%) im Trametinib-Arm und bei 10 Patienten (10%) im Chemotherapie-Arm zu einem Therapieabbruch.

Keines der einzelnen UEs, die zu einem Therapieabbruch führten, trat bei mehr als einem Prozent der mit Trametinib behandelten Patienten auf. Innerhalb des Chemotherapie-Arms trat keines der UEs, die zu einem Therapieabbruch führten, bei mehr als einem Patienten auf.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (auf Basis von SOCs)

Unerwünschte Ereignisse wurden zum Zwecke der Vergleichbarkeit mit der BRIM-3 Studie auf Basis von SOCs (Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts; Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes; Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen; Erkrankungen des Nervensystems; Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen; Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen; Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems; Augenerkrankungen, Gefäßerkrankungen; Herzerkrankungen; Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums) analysiert.

Bei der Mehrzahl der untersuchten SOCs zeigten sich keine auffälligen Unterschied zwischen Trametinib und der Chemotherapie.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, Augenerkrankungen und Gefäßerkrankungen waren im Trametinib-Arm tendenziell häufiger, während Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems vermehrt im Chemotherapie-Arm auftraten.

Zusammenfassung

Die in den beiden Studienarmen beobachteten unerwünschten Ereignisse liegen sowohl in der Art als auch in der Häufigkeit in Bereichen, die aus vorangegangenen Studien bekannt sind.

Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥3 sowie Ereignisse der Systemorganklassen „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“, „Augenerkrankungen“ und „Gefäßerkrankungen“ wurden in der METRIC-Studie häufiger im Trametinib-Arm berichtet als im Chemotherapie-Arm. Diese Ergebnisse sind jedoch aufgrund der Verzerrung durch die unterschiedlichen Beobachtungsdauern nicht abschließend zu bewerten. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, waren trotz der längeren Beobachtungszeit im Trametinib-Arm zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Dagegen wurden Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems sogar vermehrt im Chemotherapie-Behandlungsarm beobachtet.

Insbesondere unter Berücksichtigung der Schwere der vorliegenden Grunderkrankung lassen sich die behandlungsassoziierten unerwünschten Ereignisse als tolerabel und gut behandelbar einschätzen und sind durch gezieltes Monitoring und eventuelle Dosisanpassung effektiv zu managen.

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

Nicht zutreffend, da bei der Suche nach Studien für diese Nutzenbewertung nur eine Studie identifiziert wurde.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen Gesamtüberleben – RCT

Tabelle 4-41: Subgruppenanalyse Gesamtüberleben – ITT Population (1. Datenschnitt: 26. Oktober 2011)

Subgruppenanalyse: Gesamtüberleben Datenschnitt: 26. Oktober 2011	**Trametinib (N=214)**	**Chemotherapie (N=108)**	**Interaktionstest (p-Wert)***
Subgruppen nach Alter			
<65 Jahre	N=165	N=86	p=0,90
Zahl der Ereignisse n (%)	25 (15)	20 (23)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,57 [0,30 – 1,07]		
≥65 Jahre	N=49	N=22	
Zahl der Ereignisse n (%)	10 (20)	9 (41)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	n. e.	n. e. [4,6 – n. e.]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,53 [0,20 – 1,38]		

Subgruppenanalyse: Gesamtüberleben Datenschnitt: 26. Oktober 2011	**Trametinib (N=214)**	**Chemotherapie (N=108)**	**Interaktionstest (p-Wert)***
Subgruppen nach Geschlecht			
Männlich	N=120	N=53	p=0,22
Zahl der Ereignisse n (%)	22 (18)	12 (23)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	n. e.	n. e. [6,8 – n. e.]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,76 [0,36 – 1,59]		
Weiblich	N=94	N=55	
Zahl der Ereignisse n (%)	13 (14)	17 (31)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	n. e.	17,2 [14,3 – n. e.]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,39 [0,19 – 0,84]		
Subgruppen nach BRAF-V600-Mutationsstatus			
V600E	N=184	N=97	p=0,71
Zahl der Ereignisse n (%)	28 (15)	26 (27)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	n. e.	n. e. [6,8 – n. e.]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,52 [0,30 – 0,93]		
V600K	N=29	N=11	
Zahl der Ereignisse n (%)	7 (24)	3 (27)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	n. e. [6,3 – n. e.]	n. e. [3,8 – n. e.]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,70 [0,16 – 3,04]		
Subpopulation Patienten mit BRAF-V600E-Mutation und ohne Hirnmetastasen in der Vorgeschichte (PEP)			
	N=178	N=95	nicht zutreffend
Zahl der Ereignisse n (%)	28 (16)	26 (27)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	n. e.	n. e. [6,8 – n. e.]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,53 [0,30 – 0,94]; p=0,0181		
Subgruppen nach vorangegangener Chemotherapie – Subpopulation Patienten mit BRAF-V600E-Mutation und ohne Hirnmetastasen in der Vorgeschichte			
ohne Chemotherapie	N=114	N=62	p=0,95
Zahl der Ereignisse n (%)	16 (14)	16 (26)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	n. e.	n. e. [6,1 – n. e.]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,55 [0,26 – 1,13]		
mit Chemotherapie	N=64	N=33	
Zahl der Ereignisse n (%)	12 (19)	10 (30)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	n. e.	n. e. [5,0 – n. e.]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,53 [0,21 – 1,31]		

Subgruppenanalyse: Gesamtüberleben Datenschnitt: 26. Oktober 2011	**Trametinib (N=214)**	**Chemotherapie (N=108)**	**Interaktionstest (p-Wert)***
Subgruppen nach geographischer Region			
Westeuropa	N=151	N=68	p=0,41
Zahl der Ereignisse n (%)	27 (18)	18 (26)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	n. e.	n. e. [6,8 – n. e.]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,64 [0,34 – 1,21]		
Andere	N=63	N=40	
Zahl der Ereignisse n (%)	8 (13)	11 (28)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	n. e. [6,3 – n. e.]	n. e. [5,3 – n. e.]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,41 [0,16 – 1,05]		

* Angabe der p-Werte aus dem Heterogenitätstest; eigene Berechnung

† Angabe in Monaten, geschätzt mit Hilfe der Brookmeyer-Crowley-Methode

‡ Schätzung des Hazard Ratios und des 95%-Konfidenzintervalls nach der Methode von Pike. Ein HR <1 bedeutet ein kleineres Risiko von Trametinib im Vergleich zu Chemotherapie. Hazard Ratio und p-Wert des stratifizierten log-rank Tests wurden adjustiert bezüglich LDH und vorausgegangener Chemotherapie

Abkürzungen: BRAF, Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht; PEP, Primary Efficacy Population

Tabelle 4-41 zeigt die Ergebnisse zum Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts für Subgruppen nach Alter, Geschlecht, BRAF-Mutationsstatus sowie für die PEP und Subgruppen bzgl. vorangegangener Chemotherapie für die PEP. Es zeigte sich keine Interaktion bzgl. Behandlung unter keinem der untersuchten Faktoren.

Tabelle 4-42: Subgruppenanalyse Gesamtüberleben – ITT Population (2. Datenschnitt 20. Mai 2013)

Subgruppenanalyse: Gesamtüberleben Datenschnitt: 20. Mai 2013	**Trametinib (N=214)**	**Chemotherapie (N=108)**	**Interaktionstest (p-Wert)***
Subgruppen nach Alter			
<65 Jahre	N=165	N=86	p=0,51
Zahl der Ereignisse n (%)	109 (66)	51 (59)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	15,6 [13,3 – 17,5]	12,2 [9,3 – 16,1]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,86 [0,61 – 1,21]		
≥65 Jahre	N=49	N=22	
Zahl der Ereignisse n (%)	28 (57)	16 (73)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	16,1 [9,2 – n.e.]	7,2 [4,9 – 17,9]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,67 [0,35 – 1,30]		

Subgruppenanalyse: Gesamtüberleben Datenschnitt: 20. Mai 2013	**Trametinib (N=214)**	**Chemotherapie (N=108)**	**Interaktionstest (p-Wert)***
Subgruppen nach Geschlecht			
Männlich	N=120	N=53	p=0,04
Zahl der Ereignisse n (%)	86 (72)	32 (60)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	11,8 [9,5 – 15,4]	13,0 [9,4 – 16,7]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	1,10 [0,74 – 1,64]		
Weiblich	N=94	N=55	
Zahl der Ereignisse n (%)	51 (54)	35 (64)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	18,8 [16,7 – n.e.]	9,4 [6,1 – 17,9.]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,58 [0,37 – 0,93]		
Subgruppen nach BRAF-V600-Mutationsstatus			
V600E	N=184	N=97	p=0,06
Zahl der Ereignisse n (%)	112 (61)	62 (64)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	16,2 [14,5 – 18,1]	11,1 [7,2 – 13,6]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,74 [0,53 – 1,02]		
V600K	N=29	N=11	
Zahl der Ereignisse n (%)	25 (86)	5 (45)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	11,4 [7,4 – 15,8]	19,9 [3,8 – n. e.]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	1,71 [0,75 – 3,89]		
Subpopulation Patienten mit BRAF-V600E-Mutation und ohne Hirnmetastasen in der Vorgeschichte (PEP)			
	N=178	N=95	nicht zutreffend
Zahl der Ereignisse n (%)	109 (61)	61 (64)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	16,1[14,5 – 18,1]	11,1 [7,2 – 14,7]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,72 (0,52,1,01); p=0,0382		
Subgruppen nach vorangegangener Chemotherapie – Subpopulation Patienten mit BRAF-V600E-Mutation und ohne Hirnmetastasen in der Vorgeschichte			
ohne Chemotherapie	N=114	N=62	p=0,91
Zahl der Ereignisse n (%)	70 (61)	40 (65)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	16,2 [13,3 – 18,8]	11,1 [7,1 – 13,6]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,74 (0,49 – 1,12)		
mit Chemotherapie	N=64	N=33	
Zahl der Ereignisse n (%)	39 (61)	21 (64)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	16,1 [13,3 – 21,9]	12,2 [5,3 – 21,5]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,77 [0,44 – 1,35]		

Subgruppenanalyse: Gesamtüberleben Datenschnitt: 20. Mai 2013	**Trametinib (N=214)**	**Chemotherapie (N=108)**	**Interaktionstest (p-Wert)***
Subgruppen nach geographischer Region			
Westeuropa	N=151	N=68	p=0,08
Zahl der Ereignisse n (%)	94 (62)	38 (56)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	16,1 [14,0 – 18,3]	13,6 [9,3 – 23,6]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	1,00 [0,68 – 1,45]		
Andere	N=63	N=40	
Zahl der Ereignisse n (%)	43 (68)	29 (73)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	14,8 [12,0 – 17,3]	8,2 [5,3 – 11,3]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,56 [0,34 – 0,94]		

* Angabe der p-Werte aus dem Heterogenitätstest; eigene Berechnung

† Angabe in Monaten, geschätzt mit Hilfe der Brookmeyer-Crowley-Methode

‡ Schätzung des Hazard Ratios und des 95%-Konfidenzintervalls nach der Methode von Pike. Ein HR <1 bedeutet ein kleineres Risiko von Trametinib im Vergleich zu Chemotherapie. Hazard Ratio und p-Wert des stratifizierten log-rank Tests wurden adjustiert bezüglich LDH und vorausgegangener Chemotherapie

Abkürzungen: BRAF, Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht; PEP, Primary Efficacy Population

Zum zweiten Datenschnitt zeigten sich signifikante Interaktionen für die Faktoren Geschlecht (p=0,04), BRAF-Mutationsstatus (p=0,06) und geographische Region (p=0,08). Da sich jedoch signifikante Interaktionstests allein aus der Tatsache ergeben können, dass Verzerrung durch das Cross-over (Cross-over-Rate von 65%) in den Subgruppen unterschiedlich stark ausfallen, werden "positive" Interaktionstests nicht für die Nutzenaussage berücksichtigt.

Tabelle 4-43: Subgruppenanalyse Gesamtüberleben – ITT Population (3. Datenschnitt 16. Mai 2014)

Subgruppenanalyse: Gesamtüberleben Datenschnitt: 16. Mai 2014	**Trametinib (N=214)**	**Chemotherapie (N=108)**	**Interaktionstest (p-Wert)***
Subgruppen nach Alter			
<65 Jahre	N=165	N=86	p=0,29
Zahl der Ereignisse n (%)	124 (75)	54 (63)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	15,6 [13,3 – 17,5]	12,2 [9,3 – 16,1]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,95 [0,68 – 1,31]		
≥65 Jahre	N=49	N=22	
Zahl der Ereignisse n (%)	32 (65)	18 (82)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	16,1 [9,2 – 24,2]	7,2 [4,9 – 17,9]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,65 [0,34 – 1,21]		

Subgruppenanalyse: Gesamtüberleben Datenschnitt: 16. Mai 2014	**Trametinib (N=214)**	**Chemotherapie (N=108)**	**Interaktionstest (p-Wert)***
Subgruppen nach Geschlecht			
Männlich	N=120	N=53	p=0,04
Zahl der Ereignisse n (%)	93 (78)	33 (62)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	11,8 [9.5 – 15.4]	13,0 [9,4 – 16,7]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	1,17 [0,80 – 1,72]		
Weiblich	N=94	N=55	
Zahl der Ereignisse n (%)	63 (67)	39 (71)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	18,8 [16,7 – 26,2]	9,4 [6,1 – 17,9]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,63 [0,41 – 0,97]		
Subgruppen nach BRAF-V600-Mutationsstatus			
V600E	N=184	N=97	p=0,04
Zahl der Ereignisse n (%)	130 (71)	67 (69)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	16,2 [14,5 –18,1]	11,1 [7,2 – 13,6]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,78 [0,58 – 1,07]		
V600K	N=29	N=11	
Zahl der Ereignisse n (%)	26 (90)	5 (45)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	11,4 [7,4 – 15,8]	19,9 [3,8 – n. e.]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	1,90 [0,86 – 4,20]		
Subpopulation Patienten mit BRAF-V600E-Mutation und ohne Hirnmetastasen in der Vorgeschichte (PEP)			
	N=178	N=95	nicht zutreffend
Zahl der Ereignisse n (%)	126 (71)	66 (69)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	16,1 [14,5 – 18,1]	11,1 [7,2 – 14,7]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,76 [0,56 – 1,05]		
Subgruppen nach vorangegangener Chemotherapie – Subpopulation Patienten mit BRAF-V600E-Mutation und ohne Hirnmetastasen in der Vorgeschichte			
ohne Chemotherapie	N=114	N=62	p=0,94
Zahl der Ereignisse n (%)	82 (72)	43 (69)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	16,2 [13,3 – 18,8]	11,1 [(7,1 – 13,6)]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,81 [0,55 – 1,18]		
mit Chemotherapie	N=64	N=33	
Zahl der Ereignisse n (%)	44 (69)	23 (70)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	16,1 [13,3 – 21,9]	12,2 [5,3 – 21,5]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,79 [0,47,1,34]		

Subgruppenanalyse: Gesamtüberleben Datenschnitt: 16. Mai 2014	**Trametinib (N=214)**	**Chemotherapie (N=108)**	**Interaktionstest (p-Wert)***
Subgruppen nach geographischer Region			
Westeuropa	N=151	N=68	p=0,04
Zahl der Ereignisse n (%)	109 (72)	42 (62)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	16,1 [14,0 – 18,3]	13,6 [9,3 – 23,6]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	1,07 [0,76 – 1,52]		
Andere	N=63	N=40	
Zahl der Ereignisse n (%)	47 (75)	30 (75)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	14,8 [12,0 – 17,3]	8,2 [5,3 – 11,3]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,57 [0,35 – 0,95]		

* Angabe der p-Werte aus dem Heterogenitätstest; eigene Berechnung

† Angabe in Monaten, geschätzt mit Hilfe der Brookmeyer-Crowley-Methode

‡ Schätzung des Hazard Ratios und des 95%-Konfidenzintervalls nach der Methode von Pike. Ein HR <1 bedeutet ein kleineres Risiko von Trametinib im Vergleich zu Chemotherapie. Hazard Ratio und p-Wert des stratifizierten log-rank Tests wurden adjustiert bezüglich LDH und vorausgegangener Chemotherapie

Abkürzungen: BRAF, Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B, KI: Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht; PEP, Primary Efficacy Population

Zum dritten Datenschnitt ergaben sich ebenfalls signifikante Interaktionen für die Faktoren Geschlecht, BRAF-Mutationsstatus und geographische Region (p-Wert jeweils 0,04). Da sich jedoch signifikante Interaktionstests allein aus der Tatsache ergeben können, dass Verzerrung durch das Cross-over (Cross-over-Rate von 65%) in den Subgruppen unterschiedlich stark ausfallen, werden "positive" Interaktionstests nicht für die Nutzenaussage berücksichtigt.

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen Progressionsfreies Überleben – RCT

Tabelle 4-44: Subgruppenanalyse Progressionsfreies Überleben – ITT Population (1. Datenschnitt: 26. Oktober 2011)

Subgruppenanalyse: Progressionsfreies Überleben Datenschnitt: 26. Oktober 2011	**Trametinib (N=214)**	**Chemotherapie (N=108)**	**Interaktionstest (p-Wert)***
Subgruppenanalyse nach Alter			
<65 Jahre	N=165	N=86	p=0,74
Zahl der Ereignisse n (%)	91 (55)	62 (72)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	4,8 [3,5 – 4,9]	1,4 [1,4 – 2,8]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,44 [0,31 – 0,65]		
≥65 Jahre	N=49	N=22	
Zahl der Ereignisse n (%)	27 (55)	15 (68)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	4,4 [2,9 – 6,8]	1,5 [1,4 – 5,1]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,58 [0,29 – 1,18]		

Subgruppenanalyse: Progressionsfreies Überleben Datenschnitt: 26. Oktober 2011	**Trametinib (N=214)**	**Chemotherapie (N=108)**	**Interaktionstest (p-Wert)***
Subgruppenanalyse nach Geschlecht			
Männlich	N=120	N=53	p=0,33
Zahl der Ereignisse n (%)	74 (62)	36 (68)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	4,4 [2,9 – 4,9]	1,4 [1,4 – 2,8]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,53 [0,33 – 0,84]		
Weiblich	N=94	N=55	
Zahl der Ereignisse n (%)	44 (47)	41 (75)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	4,9 [4,5 – 6,8]	1,5 [1,4 – 2,8]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,38 [0,23 – 0,62]		
Subgruppenanalyse nach BRAF-V600-Mutationsstatus			
V600E	N=184	N=97	p=0,92
Zahl der Ereignisse n (%)	100 (54)	69 (71)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	4,8 [3,9 – 4,9]	1,4 [1,4 – 2,7]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,47 [0,33 – 0,67]		
V600K	N=29	N=11	
Zahl der Ereignisse n (%)	18 (62)	8 (73)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	4,8 [2,8 – 4,9]	1,3 [1,3 – 4,9]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,50 [0,18 – 1,35]		
Subgruppenanalyse nach ECOG-Performance-Status			
ECOG-PS=0	N=136	N=69	p=0,28
Zahl der Ereignisse n (%)	73 (54)	45 (65)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	4,8 [3,9 – 5,0]	22,1 [1,4 – 3,4]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,55 [0,36 – 0,83]		
ECOG-PS ≥1	N=78	N=39	
Zahl der Ereignisse n (%)	45 (58)	32 (82)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	4,7 [3,1 – 4,9]	1,3 [1,2 – 1,7]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,38 [0,22 – 0,65]		
Subgruppenanalyse nach Baseline Tumorstaging			
III, IVM1a, oder IVM1b	N=69	N=45	p=0,95
Zahl der Ereignisse n (%)	27 (39)	28 (62)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	6,7 [4,9 – 7,2]	2,8 [1,4 – 4,9]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,44 [0,25 – 0,78]		
IVM1c	N=144	N=63	
Zahl der Ereignisse n (%)	91 (63)	49 (78)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	3,5 [3,0 – 4,8]	1,4 [1,4 – 1,6]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,43 [0,28 – 0,66]		

Subgruppenanalyse: Progressionsfreies Überleben Datenschnitt: 26. Oktober 2011	**Trametinib (N=214)**	**Chemotherapie (N=108)**	**Interaktionstest (p-Wert)***
Subgruppenanalyse nach Baseline LDH-Wert			
normal	N=134	N=66	p=0,90
Zahl der Ereignisse n (%)	59 (44)	42 (64)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	4,9 [4,9 – 7,1]	2,7 [1,4 – 3,5]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,45 [0,29 – 0,71]		
erhöht	N=77	N=42	
Zahl der Ereignisse n (%)	58 (75)	35 (83)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	2,9 [2,8 – 4,2]	1,4 [1,2 – 1,4]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,47 [0,29 – 0,76]		
Subpopulation Patienten mit BRAF-V600E-Mutation und ohne Hirnmetastasen in der Vorgeschichte (PEP)			
	N=178	N=95	nicht zutreffend
Zahl der Ereignisse n (%)	96 (54)	68 (72)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	4,8 [3,5 – 4,9]	1,4 [1,4 – 2,7]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,44 [0,31 – 0,64]; p<0,0001		
Subgruppenanalyse nach Vorangegangene Chemotherapie – Subpopulation Patienten mit BRAF-V600E-Mutation und ohne Hirnmetastasen in der Vorgeschichte			
ohne Chemotherapie	N=114	N=62	p=0,66
Zahl der Ereignisse n (%)	57 (50)	45 (73)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	4,8 [3,4 – 5,0]	1,4 [1,4 – 1,7]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,44 [0,28 – 0,69]		
mit Chemotherapie	N=64	N=33	
Zahl der Ereignisse n (%)	39 (61)	23 (70)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	4,8 [2,9 – 4,9]	2,7 [1,4 – 2,9]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,52 [0,29 – 0,93]		
Subgruppen nach geographischer Region			
Westeuropa	N=151	N=68	p=0,66
Zahl der Ereignisse n (%)	83 (55)	47 (69)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	4,8 [3,4 – 4,9]	1,5 [1,4 – 2,8]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,49 [0,32 – 0,74]		
Andere	N=63	N=40	
Zahl der Ereignisse n (%)	35 (56)	30 (75)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	4,8 [3,2 – 4,9]	1,4 [1,3 – 2,7]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,43 [0,25 – 0,74]		

* Angabe der p-Werte aus dem Heterogenitätstest; eigene Berechnung

† Angabe in Monaten, geschätzt mit Hilfe der Brookmeyer-Crowley-Methode

‡ Schätzung des Hazard Ratios und des 95%-Konfidenzintervalls nach der Methode von Pike. Ein HR <1 bedeutet ein kleineres Risiko von Trametinib im Vergleich zu Chemotherapie. Hazard Ratio und p-Wert des stratifizierten log-rank Tests wurden adjustiert bezüglich LDH und vorausgegangener Chemotherapie

Abkürzungen: BRAF, Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht

Subgruppenanalyse: Progressionsfreies Überleben Datenschnitt: 26. Oktober 2011	Trametinib (N=214)	Chemotherapie (N=108)	Interaktionstest (p-Wert)*
erreicht; PEP, Primary Efficacy Population			

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben ergab sich für keinen der untersuchten Faktoren ein Hinweis oder ein Beleg für eine Effektmodifikation.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen Verträglichkeit – RCT

Subgruppenanalysen lagen nur aus dem Studienbericht für den ersten Datenschnitt vor und sind in Tabelle 4-45 bis Tabelle 4-52 deskriptiv zusammengefasst. Auf die Berechnung von Effektschätzern wurde verzichtet, da bereits die Analyse der Gesamtpopulation aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern in den beiden Studienarmen als verzerrt anzusehen ist. Die Beobachtungszeiten können sich auch in den einzelnen Subgruppen unterscheiden, wodurch es zu unterschiedlichen Stärken der Verzerrung in den Subgruppen kommt. Alleine durch diese Verzerrung können aus Interaktionstests statistisch signifikante Ergebnisse resultieren. Daher wird auch auf die Berechnung von Interaktionstests verzichtet.

Tabelle 4-45: Subgruppenanalyse Gesamtrate unerwünschter Ereignisse – Safety-Population (Datenschnitt: 26. Oktober 2011)

Subgruppenanalyse: Gesamtrate UE Datenschnitt: 26. Okt. 2011	Trametinib N=211	Chemotherapie N=108	Trametinib vs. Chemotherapie RR [95%-KI]	Interaktion p-Wert
Subgruppe Subgruppenkategorie	n/N (%)	n/N (%)		
Alter				
<65 Jahre	163/164 (>99)	71/78 (91)	nicht berechnet*	nicht berechnet*
≥65 Jahre	46/47 (98)	20/21 (95)	nicht berechnet*	
Geschlecht				
Männer	116/118 (98)	44/48 (92)	nicht berechnet*	nicht berechnet*
Frauen	93/93 (100)	47/51 (92)	nicht berechnet*	

* auf die Berechnung von Effektschätzern und Interaktionstests wurde verzichtet, da bereits die Analyse der Gesamtpopulation aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern in den beiden Studienarmen als potenziell verzerrt anzusehen ist. Die Beobachtungsdauern können sich auch in den einzelnen Subgruppen unterscheiden, wodurch es zu unterschiedlichen Stärken der Verzerrung in den Subgruppen kommt. Alleine dadurch können aus Interaktionstests statistisch signifikante Ergebnisse resultieren.

Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; RR, Risk Ratio; UE, unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-46: Subgruppenanalyse schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) – Safety-Population (Datenschnitt: 26. Oktober 2011)

Subgruppenanalyse: Schwere UE (CTCAE ≥ 3) Datenschnitt: 26. Okt. 2011	**Trametinib N=211**	**Chemotherapie N=99**	**Trametinib vs. Chemotherapie RR [95%-KI]**	**Interaktion p-Wert**
Subgruppe Subgruppenkategorie	n/N (%)	n/N (%)		
Alter				
<65 Jahre	69/164 (42)	28/78 (36)	nicht berechnet*	nicht berechnet*
≥65 Jahre	31/47 (66)	6/21 (29)	nicht berechnet*	
Geschlecht				
Männer	52/118 (44)	22/51 (43)	nicht berechnet*	nicht berechnet*
Frauen	48/93 (52)	12/48 (25)	nicht berechnet*	

* auf die Berechnung von Effektschätzern und Interaktionstests wurde verzichtet, da bereits die Analyse der Gesamtpopulation aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern in den beiden Studienarmen als potenziell verzerrt anzusehen ist. Die Beobachtungsdauern können sich auch in den einzelnen Subgruppen unterscheiden, wodurch es zu unterschiedlichen Stärken der Verzerrung in den Subgruppen kommt. Alleine dadurch können aus Interaktionstests statistisch signifikante Ergebnisse resultieren.

Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI, Konfidenzintervall; RR, Risk Ratio; UE, unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-47: Subgruppenanalyse schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Safety-Population (Datenschnitt: 26. Oktober 2011)

Subgruppenanalyse: SUE Datenschnitt: 26. Okt. 2011	**Trametinib N=211**	**Chemotherapie N=99**	**Trametinib vs. Chemotherapie RR [95%-KI]**	**Interaktion p-Wert**
Subgruppe Subgruppenkategorie	n/N (%)	n/N (%)		
Alter				
<65 Jahre	26/164 (16)	13/78 (17)	nicht berechnet*	nicht berechnet*
≥65 Jahre	12/47 (26)	7/21 (33)	nicht berechnet*	
Geschlecht				
Männer	21/118 (18)	7/48 (15)	nicht berechnet*	nicht berechnet*
Frauen	17/93 (18)	12/51 (24)	nicht berechnet*	

* auf die Berechnung von Effektschätzern und Interaktionstests wurde verzichtet, da bereits die Analyse der Gesamtpopulation aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern in den beiden Studienarmen als potenziell verzerrt anzusehen ist. Die Beobachtungsdauern können sich auch in den einzelnen Subgruppen unterscheiden, wodurch es zu unterschiedlichen Stärken der Verzerrung in den Subgruppen kommt. Alleine dadurch können aus Interaktionstests statistisch signifikante Ergebnisse resultieren.

Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; RR, Risk Ratio; SUE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-48: Subgruppenanalyse Abbruch wegen unerwünschtem Ereignis – Safety-Population (Datenschnitt: 26. Oktober 2011)

Subgruppenanalyse: Abbruch wegen UE Datenschnitt: 26. Okt. 2011	**Trametinib N=211**	**Chemotherapie N=99**	**Trametinib vs. Chemotherapie RR [95%-KI]**	**Interaktion p-Wert**
Subgruppe Subgruppenkategorie	n/N (%)	n/N (%)		
Alter				
<65 Jahre	10/164 (6)	6/78 (8)	nicht berechnet*	nicht berechnet*
≥65 Jahre	10/47 (21)	3/21 (14)	nicht berechnet*	
Geschlecht				
Männer	k.A.	k.A.		
Frauen	k.A.	k.A.		

* auf die Berechnung von Effektschätzern und Interaktionstests wurde verzichtet, da bereits die Analyse der Gesamtpopulation aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern in den beiden Studienarmen als potenziell verzerrt anzusehen ist. Die Beobachtungsdauern können sich auch in den einzelnen Subgruppen unterscheiden, wodurch es zu unterschiedlichen Stärken der Verzerrung in den Subgruppen kommt. Alleine dadurch können aus Interaktionstests statistisch signifikante Ergebnisse resultieren.

Abkürzungen: k.A., keine Angabe; KI, Konfidenzintervall; RR, Risk Ratio; UE, unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-49: Subgruppenanalyse Gesamtrate unerwünschter Ereignisse – Safety-Population (Datenschnitt: 16. Mai 2014)

Subgruppenanalyse: Gesamtrate UE Datenschnitt: 16. Mai 2014	**Trametinib N=211**	**Chemotherapie N=108**	**Trametinib vs. Chemotherapie RR [95%-KI]**	**Interaktion p-Wert**
Subgruppe Subgruppenkategorie	n/N (%)	n/N (%)		
Alter				
<65 Jahre	163/164 (>99)	71/78 (91)	nicht berechnet*	nicht berechnet*
≥65 Jahre	46/47 (98)	21/21 (100)	nicht berechnet*	
Geschlecht				
Männer	116/118 (98)	44/48 (92)	nicht berechnet*	nicht berechnet*
Frauen	93/93 (100)	48/51 (94)	nicht berechnet*	

* auf die Berechnung von Effektschätzern und Interaktionstests wurde verzichtet, da bereits die Analyse der Gesamtpopulation aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern in den beiden Studienarmen als potenziell verzerrt anzusehen ist. Die Beobachtungsdauern können sich auch in den einzelnen Subgruppen unterscheiden, wodurch es zu unterschiedlichen Stärken der Verzerrung in den Subgruppen kommt. Alleine dadurch können aus Interaktionstests statistisch signifikante Ergebnisse resultieren.

Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; RR, Risk Ratio; UE, unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-50: Subgruppenanalyse schwere unerwünschte Ereignisse – Safety-Population (CTCAE Grad ≥ 3) (Datenschnitt: 16. Mai 2014)

Subgruppenanalyse: Schwere UE (CTCAE ≥ 3) Datenschnitt: 16. Mai 2014	**Trametinib N=211**	**Chemotherapie N=99**	**Trametinib vs. Chemotherapie RR [95%-KI]**	**Interaktion p-Wert**
Subgruppe Subgruppenkategorie	n/N (%)	n/N (%)		
Alter				
<65 Jahre	82/164 (50)	28/78 (36)	nicht berechnet*	nicht berechnet*
≥65 Jahre	32/47 (68)	7/21 (33)	nicht berechnet*	
Geschlecht				
Männer	61/118 (52)	12/48 (25)	nicht berechnet*	nicht berechnet*
Frauen	53/93 (57)	23/51 (45)	nicht berechnet*	

* auf die Berechnung von Effektschätzern und Interaktionstests wurde verzichtet, da bereits die Analyse der Gesamtpopulation aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern in den beiden Studienarmen als potenziell verzerrt anzusehen ist. Die Beobachtungsdauern können sich auch in den einzelnen Subgruppen unterscheiden, wodurch es zu unterschiedlichen Stärken der Verzerrung in den Subgruppen kommt. Alleine dadurch können aus Interaktionstests statistisch signifikante Ergebnisse resultieren.

Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI, Konfidenzintervall; RR, Risk Ratio; UE, unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-51: Subgruppenanalyse schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Safety-Population (Datenschnitt: 16. Mai 2014)

Subgruppenanalyse: SUE Datenschnitt: 16. Mai 2014	**Trametinib N=211**	**Chemotherapie N=99**	**Trametinib vs. Chemotherapie RR [95%-KI]**	**Interaktion p-Wert**
Subgruppe Subgruppenkategorie	n/N (%)	n/N (%)		
Alter				
<65 Jahre	38/164 (23)	13/78 (17)	nicht berechnet*	nicht berechnet*
≥65 Jahre	14/47 (30)	7/21 (33)	nicht berechnet*	
Geschlecht				
Männer	27/118 (23)	7/48 (15)	nicht berechnet*	nicht berechnet*
Frauen	25/93 (27)	13/51 (25)	nicht berechnet*	

* auf die Berechnung von Effektschätzern und Interaktionstests wurde verzichtet, da bereits die Analyse der Gesamtpopulation aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern in den beiden Studienarmen als potenziell verzerrt anzusehen ist. Die Beobachtungsdauern können sich auch in den einzelnen Subgruppen unterscheiden, wodurch es zu unterschiedlichen Stärken der Verzerrung in den Subgruppen kommt. Alleine dadurch können aus Interaktionstests statistisch signifikante Ergebnisse resultieren.

Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; RR, Risk Ratio; SUE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-52: Subgruppenanalyse Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen – Safety-Population (Datenschnitt: 16. Mai 2014)

Subgruppenanalyse: Abbruch wegen UE Datenschnitt: 16. Mai 2014	**Trametinib N=211**	**Chemotherapie N=99**	**Trametinib vs. Chemotherapie RR [95%-KI]**	**Interaktion p-Wert**
Subgruppe Subgruppenkategorie	n/N (%)	n/N (%)		
Alter				
<65 Jahre	16/164 (10)	6/78 (8)	nicht berechnet[*]	nicht berechnet[*]
≥65 Jahre	11/47 (23)	4/21 (19)	nicht berechnet[*]	
Geschlecht				
Männer	17/118 (14)	4/48 (8)		
Frauen	10/93 (11)	6/51 (12)		

[*] auf die Berechnung von Effektschätzern und Interaktionstests wurde verzichtet, da bereits die Analyse der Gesamtpopulation aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungsdauern in den beiden Studienarmen als potenziell verzerrt anzusehen ist. Die Beobachtungsdauern können sich auch in den einzelnen Subgruppen unterscheiden, wodurch es zu unterschiedlichen Stärken der Verzerrung in den Subgruppen kommt. Alleine dadurch können aus Interaktionstests statistisch signifikante Ergebnisse resultieren.

Abkürzungen: k.A., keine Angabe; KI, Konfidenzintervall; RR, Risk Ratio; UE, unerwünschtes Ereignis

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Gesamtüberleben

Erster Datenschnitt: 26. Oktober 2011

Trotz einer Cross-over-Rate von 47% (51 von 108 Chemotherapie-Patienten) zeigten die Daten der Zulassungsstudie eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens (overall survival, OS) durch Trametinib gegenüber der Chemotherapie (HR [95%-KI]: 0,54 [0,32 – 0,92]; p=0,0136). Aufgrund der Verzerrung zuungunsten von Trametinib durch den Cross-over Effekt ist von einer Unterschätzung des Effekts von Trametinib auszugehen. Bei einer medianen Follow-up-Zeit von 4,9 Monaten (Trametinib) bzw. 4,8 Monaten (Chemotherapie) und insgesamt 64 Todesfällen (bei 322 randomisierten Patienten) war das mediane Gesamtüberleben in keinem der beiden Behandlungsarme erreicht.

Zweiter Datenschnitt: 20. Mai 2013

Die Aussagekraft der OS-Daten zu diesem Datenschnitt ist durch den auf 65% angestiegenen Cross-over-Anteil und der damit verbundenen Verstärkung des Verzerrungspotenzials der ITT-Analyse limitiert. Dennoch zeigt das HR [95%-KI] von 0,78 [0,57 – 1,06] weiterhin einen Überlebensvorteil für Patienten aus dem Trametinib-Behandlungsarm an (p=0,0912). Sensitivitätsanalysen, die für den Cross-over-Effekt adjustieren, legen einen Punktschätzer für das Hazard Ratio im Bereich von 0,48 und 0,53 nahe, was einer Reduktion des Sterberisikos um ungefähr 50% bedeutet. Die mediane Überlebenszeit [95%-KI] lag bei 15,6 [14,0 – 17,4] Monaten im Trametinib-Arm, aber nur bei 11,3 [7,2 – 14,8] Monaten im Kontrollarm.

Dritter Datenschnitt: 16. Mai 2014

Trotz der mit jedem weiteren Datenschnitt zunehmenden Verzerrung durch den Cross-over (Rate zu diesem Zeitpunkt: 65%) deutet das HR [95%-KI] von 0,84 [0,63 – 1,12] weiterhin auf einen Überlebensvorteil für Patienten im Trametinib-Behandlungsarm hin (p=0,2020). Der Median [95%-KI] für das OS lag bei 15,6 [14,0 – 17,4] Monaten für Trametinib im Vergleich zu 11,3 [7,2 – 14,8] Monaten für die Chemotherapie.

Sensitivitätsanalysen

Die zur Adjustierung des Cross-over-Effektes durchgeführten Analysen für die PEP (2. Datenschnitt) zeigten mehrheitlich einen Trend hin zu einem größeren Effekt von Trametinib. Die drei von den Autoren der Analysen zur Cross-over-Adjustierung präferierten Verfahren, "RPSFTM 'treatment group' Analyse ohne Rezensierung", IPCW und das zweistufige Verfahren mit angenommener Weibull-Verteilung ohne Rezensierung ergaben Punktschätzer für das HR zwischen 0,48 und 0,53. Dieser relativ enge Bereich der Schätzwerte für das HR gibt in gewisser Weise Sicherheit über die Lage des "tatsächlichen" Effekts von Trametinib.

Tabelle 4-53: Übersicht über die mit verschiedenen Verfahren zur Cross-over-Adjustierung ermittelten Schätzer für das HR für das Gesamtüberleben

Modell/Methode – Analyse	HR	[95%-KI]
Intention-to-treat Analyse (PEP)	0,72	[0,52 – 0,98]
RPSFTM 'treatment group' Analyse ohne Re-Zensierung	0,49	[0,25 – 0,96]
IPCW	0,48	[0,25 – 0,91]
Two-stage Weibull ohne Re-Zensierung	0,53	[0,29 – 0,97]

Progressionsfreies Überleben

Die Analyse zum Datenschnitt vom 26. Oktober 2011 für den Vergleich Trametinib gegen Chemotherapie zeigte einen bedeutsamen und statistisch signifikanten Vorteil für Trametinib. Die Behandlung mit Trametinib führte zu einer Verlängerung der medianen progressionsfreien Überlebenszeit auf 4,8 Monate gegenüber 1,5 Monaten im Chemotherapie-Behandlungsarm. Das Risiko, eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, konnte unter der Behandlung mit Trametinib dabei um 55% gesenkt werden (HR [95%-KI]: 0,45 [0,33 – 0,63]; p<0,0001).

Tumoransprechen

Die Analyse zum Datenschnitt am 26. Oktober 2011 zeigte eine signifikant höhere Gesamtansprechrate unter der Trametinib-Monotherapie als unter Chemotherapie (22% vs. 8%; p=0,0100). Die mediane Dauer des Ansprechens unter Trametinib-Therapie betrug 5,5 Monate; im Kontrollarm konnte wegen der geringen Zahl der Patienten mit Ansprechen und der geringen Ereignisrate noch keine mediane Dauer des Ansprechens bestimmt werden. Insgesamt bestätigen die Ergebnisse zum Tumoransprechen damit jedoch den klaren Vorteil der Behandlung mit Trametinib gegenüber der Chemotherapie.

Krankheitssymptomatik

Die Erhebung der Krankheitssymptomatik erfolgte mit Hilfe der Symptomskalen des Fragebogens European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC-QLQ-C30). Bei der Analyse des Behandlungseffektes zeigte sich für das Morbiditätskriterium „Schmerzen“ zu beiden Zeitpunkten ein signifikanter Unterschied zugunsten von Trametinib (MWD [95%-KI]: -9,678 [-15,55 – -3,803]; p=0,001 zu Woche 6 bzw. -12,488 [-20,70 – -4,274]; p=0,003 zu Woche 12), während sich für „Diarrhö“ zu beiden Zeitpunkten ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Trametinib zeigte (MWD [95%-KI]: 12,597 [6,082 – 19,113], p<0,001 zu Woche 6 bzw. 10,516 [1,972 – 19,060]; p=0,016 zu Woche 12). Bei den weiteren Symptomskalen zeigte sich für Dyspnoe sowie Übelkeit/Erbrechen ein statistisch signifikanter Vorteil für Trametinib zum 6-Wochen-Zeitpunkt. Für alle weiteren Skalen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden. Insgesamt war jedoch bei der Mehrzahl der untersuchten Symptome jeweils ein numerischer Vorteil für Patienten, die mit Trametinib behandelt wurden, zu beobachten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Bei der Analyse des Behandlungseffektes zeigte sich sowohl für die Körperliche Funktion als auch für die Rollenfunktion zu Woche 6 ein signifikanter Unterschied zugunsten von Trametinib (MWD [95%-KI]: 5,071 [1,037 – 9,105]; p=0,014 bzw. 7,140 [0,967 – 13,313]; p=0,024). Bei den weiteren Funktionsskalen konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt werden. Sowohl bei der Globalskala „Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität“ als auch bei der Mehrzahl der fünf Funktionsskalen lag jedoch ein numerischer Vorteil für Trametinib vor.

EQ-5D

In den Wochen 6 und 12 erhöhte bzw. verbesserte sich der European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D)-VAS (Visuelle Analogskala)-Score numerisch in beiden Behandlungsarmen geringfügig. Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich zwar nicht, allerdings war zu beiden Zeitpunkten ein numerischer Vorteil für Patienten der Trametinib-Behandlungsgruppe zu beobachten.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass der therapeutische Nutzen von Trametinib gegenüber der Chemotherapie nicht mit einer Verschlechterung der Lebensqualität erkauft wird. Im Gegenteil, unter der Trametinib-Therapie konnte sogar eine leichte Verbesserung von Lebensqualitätsparametern beobachtet werden.

Verträglichkeit

Berichtet werden alle unerwünschten Ereignisse in der randomisierten Phase, die bis zum 16. Mai 2014, dem aktuellsten Datenschnitt der Studie METRIC, aufgetreten sind. Zu diesem Zeitpunkt war die mediane Beobachtungsdauer im Trametinib-Arm nahezu doppelt so lange wie im Chemotherapie-Arm (4,8 Monate vs. 1,5 – 2 Monate). Bei Betrachtung der naiven Proportionen ist der Vergleich zwischen den Studienarmen daher zuungunsten von Trametinib verzerrt. Von einer Darstellung von Effektschätzern wurde daher bewusst Abstand genommen.

Unerwünschte Ereignisse

Die Mehrheit der Patienten in beiden Behandlungsarmen, 99% im Trametinib-Arm und 93% im Chemotherapie-Arm, hatten mindestens ein unerwünschtes Ereignis.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE ≥3)

Der Anteil der Patienten, bei denen mindestens ein unerwünschtes Ereignis des Schweregrades ≥3 auftrat, war mit 54% im Trametinib-Arm höher als im Chemotherapie-Arm (35%). Allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, dass dieser Unterschied alleine durch die Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der erheblich längeren Beobachtungszeit im Trametinib-Arm bedingt ist.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Das Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) war in beiden Behandlungsarmen in der Häufigkeit vergleichbar. Im Trametinib-Arm berichteten 25% der Patienten über mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, im Chemotherapie-Arm waren es 20% der Patienten.

Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führten

Auch die Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten, war trotz der erheblich längeren Beobachtungszeit im Trametinib-Arm zwischen den beiden Studienarmen ausgeglichen. Bis zum Datenschnitt am 16. Mai 2014 führten unerwünschte Ereignisse bei 13% der Patienten im Trametinib-Arm bzw. bei 10% der Patienten im Chemotherapie-Arm zu einem Abbruch der Therapie.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (auf Basis von SOCs)

Bei der Mehrzahl der untersuchten SOCs zeigten sich keine auffälligen Unterschied zwischen Trametinib und der Chemotherapie. Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, Augenerkrankungen und Gefäßerkrankungen waren im Trametinib-Arm tendenziell häufiger, während Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems vermehrt im Chemotherapie-Arm auftraten.

Zusammenfassung

Die Studie belegt somit eine insgesamt gute Verträglichkeit der Trametinib-Monotherapie. Da die Behandlungsdauer im Trametinib-Arm etwa doppelt so lange war wie im Vergleichsarm, ist eine Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten von Trametinib zu berücksichtigen. Trotz der erheblich längeren Behandlungsdauer im Trametinib-Arm war die Anzahl unerwünschter Ereignisse für die Mehrzahl der untersuchten Operationalisierungen jedoch zwischen den beiden Studienarmen vergleichbar. In Bezug auf die Gesamtraten war lediglich die Inzidenz schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) im Trametinib-Arm etwas höher, allerdings ist nicht auszuschließen, dass der beobachtete Unterschied alleine durch die beschriebene Verzerrung bedingt ist. Auch nach längerem Follow-up ergaben sich keine neuen oder unerwarteten Sicherheitsprobleme.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

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

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-54: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
MEK114267 (METRIC)	ja	ja	laufend*	Beginn: November 2010 Datenschnitte: 26. Oktober 2011 20. Mai 2013 16. Mai 2014	Trametinib vs. Chemotherapie (Dacarbazin oder Paclitaxel)

* Die Studie wurde planmäßig zu Ende geführt, die Nachbeobachtung in Bezug auf das Langzeitüberleben wird jedoch noch fortgesetzt. Mit Amendment 7 des Studienprotokolls wurde festgelegt, dass die Nachbeobachtungszeit und somit die Studie endet, wenn alle Patienten entweder verstorben sind, mindestens 5 Jahre (ab dem Zeitpunkt der Randomisierung) nachbeobachtet wurden oder lost-to-follow-up sind. Am Ende der Studie wird das Langzeitüberleben mittels der 5-Jahres-Überlebensrate geschätzt.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-54 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information in Tabelle 4-54 ist der 30. Juli 2015.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-54 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-55: 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	

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie

viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

Die systematische Literaturrecherche nach RCT zur zVT Vemurafenib für den indirekten Vergleich wurde am 15.07.2015 wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben durchgeführt. Die verwendeten Suchstrategien finden sich in Anhang 4-A. Die nach Entfernung von Dubletten erhaltenen 288 Treffer wurden zur Identifizierung von im Sinne der Fragestellung relevanten Studien anhand der folgenden spezifischen Ein-/Ausschlusskriterien, die auf den in Abschnitt 4.2.2 genannten allgemeinen Kriterien basieren, selektiert.

Tabelle 4-56: Ein-/Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien zur zVT für den Einschluss in die Nutzenbewertung

Einschlusskriterien		
E1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit der BRAF-V600-Mutation
E2	Intervention	Vemurafenib
E3	Vergleichstherapie	als Brückenkomparator zu einer identifizierten Trametinib-Studie geeigneter Wirkstoff
E4	Endpunkte	Mindestens ein den folgenden Kategorien zurechenbarer patientenrelevanter klinischer Endpunkt muss berichtet sein: • Mortalität (z. B. Gesamtüberleben/OS) • Morbidität (z. B. progressionsfreies Überleben/PFS) • gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) • Sicherheit (z. B. Gesamtrate Unerwünschte Ereignisse/UE)
E5	Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)
Ausschlusskriterien		
A1	Studien, für die weder eine Volltext-Publikation noch ein Studienbericht oder ein ausführlicher Ergebnisbericht in einem Studienregister verfügbar sind oder für die noch keine Ergebnisse vorliegen	
A2	Review, Übersichtsartikel, Kommentar, Survey, Note, Editorial, Letter, Erratum oder andere Sekundärpublikationen	
A3	Tierexperimentelle Studien, In-vitro-Untersuchungen	
Abkürzungen: HRQoL, Health-related Quality of Life; OS, Overall Survival; PFS, Progression-free Survival; RCT, Randomized Controlled Trial; UE, unerwünschte(s) Ereignis(se)		

Nachfolgendes Flussdiagramm illustriert den Verlauf der Recherche:

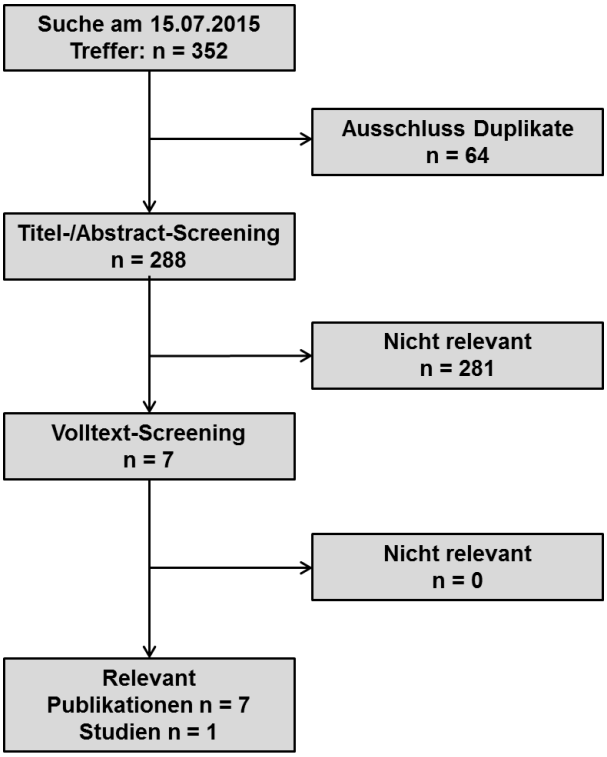


Abbildung 4-10: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zVT Vemurafenib

Es konnten 7 relevante Publikationen identifiziert werden. Dabei handelt es sich ausschließlich um Veröffentlichungen zur Zulassungsstudie von Vemurafenib, BRIM-3.

4.3.2.1.1.3 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 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-57: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT zur zVT für indirekte Vergleiche

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
BRIM-3	clinicaltrials.gov (80) PharmNet.Bund (81) EUCTR (82) ICTRP (83)	nein	ja	abgeschlossen[*]

[a] Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

[*] Laut Registereintrag auf clinicaltrials.gov ist der Studienstatus mangels Informationen seitens des zuständigen pU unklar. Im Nutzenbewertungsdossier der Roche Pharma AG zu Vemurafenib (84) wird als geplantes Studienende Mai 2014 angegeben.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-57 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Registersuchen wurden, wie in Abschnitt 4.2.3.3 beschrieben, unter Verwendung der in Anhang 4-B angegebenen Suchstrategien am 24.07.2015 durchgeführt. Bei der Selektion der erhaltenen Treffer kamen ebenfalls die in Tabelle 4-56 genannten Ein-/Ausschlusskriterien zur Anwendung.

4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT für indirekten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit der zVT

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.1.1.1, 4.3.2.1.1.2 und 4.3.2.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie, die für einen indirekten Vergleich herangezogen werden sollen. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilen-überschriften 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 4-58: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Register-eintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
n. a.						
aktivkontrolliert, mit geeignetem Brückenkomparator für indirekten Vergleich						
MEK114267 (METRIC)	ja	nein*	ja*	ja (62)	ja (58-61)	ja (50, 63-67)
BRIM-3	nein	nein	ja	nein	ja (80-83)	ja (47, 85-90)

[a] Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

[b] Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

* Die Novartis Pharma GmbH hat die Rechte an dem Wirkstoff Trametinib vom Sponsor der Studie, GlaxoSmithKline, erworben.

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.***

4.3.2.1.3 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Generelle Anmerkung zur Eignung und Aussagekraft eines indirekten Vergleichs

Als Methodik für einen indirekten Vergleich wurde das von Bucher beschrieben Verfahren (57) eines einfachen adjustierten indirekten Vergleichs (frequentistischer Ansatz) gewählt. Diese Methodik gilt als adäquat und kann für die Nutzenbewertung in dem Fall herangezogen werden, dass keine direkt vergleichende RCT existiert.

Die notwendige Voraussetzung dafür, dass ein einfacher adjustierter Vergleich nach Bucher prinzipiell möglich und geeignet ist, um den Nutzen einer Trametinib-Monotherapie im Vergleich zu einer Behandlung mit Vemurafenib zu bewerten, ist die Ähnlichkeit der Studien auf beiden Seiten des indirekten Vergleichs, insbesondere im Hinblick auf die untersuchte Studienpopulation sowie den als Brückenkomparator herangezogenen gemeinsamen Vergleichsarm.

Darüber hinaus ist das Verzerrungspotential der eingeschlossenen Studien zu berücksichtigen. Ein hohes Verzerrungspotenzial der Einzelstudien ist als zusätzliche „Unschärfe“ zu werten, da die Aussagesicherheit eines indirekten Vergleichs gegenüber einem direkten Vergleich bereits herabzustufen ist. Überdies kann in einem direkten Vergleich häufig die Richtung der möglichen Verzerrung abgeschätzt werden, während die Richtung einer potenziellen Verzerrung in einem indirekten Vergleich meist unklar bleibt.

Nachfolgend werden die einzelnen Anforderungen im Rahmen der Charakterisierung des Studiendesigns und der Studienpopulationen der identifizierten Studien diskutiert.

Charakterisierung des Studiendesigns

Die Charakterisierung der METRIC-Studie ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 nachzulesen. Die Beschreibung der BRIM-3-Studie ist der Dossierbewertung des IQWiG zu Vemurafenib entnommen (44):

Die Studie BRIM-3 ist eine randomisierte, offene, multizentrische, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie mit 2 Behandlungsarmen. Eingeschlossen waren erwachsene Patienten mit einem histologisch gesicherten, metastasierten Melanom (nicht-resezierbares Stadium IIIc oder Stadium IV) und nachgewiesener BRAF-V600-Mutation. Die Patienten sollten gemäß Einschlusskriterien der Studie nicht mit systemischen Krebsmedikamenten zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms vorbehandelt sein. Die Patienten wurden 1:1 randomisiert und einer Behandlung mit Vemurafenib (337 Patienten) oder Dacarbazin (338 Patienten) zugeteilt. Die Studienbehandlungen wurden gemäß einem Therapieregime verabreicht, das der Beschreibung in der Fachinformation entspricht (3, 53, 54). Vemurafenib wurde in einer Dosierung von zweimal täglich 960 mg in Form von Filmtabletten verabreicht. Die

Behandlung mit Dacarbazin bestand aus der intravenösen Gabe von Dacarbazin in einer Dosierung von 1000 mg/m^2 Körperoberfläche in Zyklen von je 3 Wochen.

Die Patienten beider Behandlungsarme konnten zusätzlich Begleitmedikationen erhalten. Die Begleitmedikation war lediglich bezüglich weiterer Therapien zur Behandlung des Melanoms eingeschränkt.

Als relevanter primärer Endpunkt wurde in der Studie BRIM-3 das Gesamtüberleben erhoben. Relevante sekundäre Endpunkte sind das progressionsfreie Überleben, Tumoransprechen, Schmerz, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (84).

Einschlusskriterien

Während in der BRIM-3-Studie die Patienten gemäß Einschlusskriterien nicht mit systemischen Krebstherapien vorbehandelt sein sollten, konnten in der METRIC-Studie nach Amendment 1 auch Patienten eingeschlossen werden, bei denen eine vorangegangene Chemotherapie ihrer Erkrankung im Stadium IV erfolglos war. Die Einschlusskriterien der METRIC-Studie waren somit breiter gewählt als die der BRIM-3-Studie.

Vergleichsarm

Die Patienten des Vergleichsarms der Studie BRIM-3 erhielten eine Behandlung mit Dacarbazin als intravenöse Gabe in einer Dosierung von 1000 mg/m^2 Körperoberfläche an Tag 1 des 3-wöchigen Zyklus verabreicht. Diese Dosierung entspricht den Empfehlungen der Leitlinien und ist insofern zulassungskonform als die Fachinformationen von Dacarbazin darauf hinweisen, dass weitere Einzelheiten zu den Therapieregimes der aktuellen wissenschaftlichen Literatur zu entnehmen sind (53, 54). In seiner Bewertung des Vemurafenib-Dossiers vom 13.06.2012 stufte das IQWiG dementsprechend die verwendete Dosierung als nach dem aktuellen Stand der Medizin adäquat ein (44). In der METRIC-Studie wurden die Patienten im Vergleichsarm einer Chemotherapie zugeteilt, wobei der Prüfarzt, die Vorbehandlung des Patienten berücksichtigend, zwischen den Optionen Dacarbazin und Paclitaxel entscheiden konnte. Der Vergleichsarm der Studie war in einem Scientific Advice Meeting mit den Behörden abgesprochen, wobei die Behandlung mit Dacarbazin in Deutschland im Indikationsgebiet zugelassen ist, Paclitaxel jedoch nicht. Die Gabe von Dacarbazin in der METRIC-Studie war analog zu der in der BRIM-3-Studie.

Um der notwendigen Bedingung eines gemeinsamen Brückenkomparators für einen adjustierten indirekten Vergleich nachzukommen, wurde für den indirekten Vergleich eine Selektion aus der Studienpopulation der METRIC-Studie betrachtet. Während im Interventionsarm alle Patienten in diese Population eingeschlossen wurden, beschränkte man sich im Vergleichsarm auf diejenigen Patienten, die eine Dacarbazin-Behandlung erhielten –

Patienten mit einer Paclitaxel-Therapie wurden ausgeschlossen. Diese als DTIC-Population bezeichnete Subpopulation der METRIC-Studie wird für den indirekten Vergleich betrachtet.

Eine Limitation dieses Vorgehens ist der Bruch der Randomisierung. Hierbei ist insbesondere zu berücksichtigen, dass durch die Beschränkung auf Dacarbazin im Vergleichsarm der überwiegende Teil der Patienten aus diesem Behandlungsarm unvorbehandelt ist (97%), während im Interventionsarm der Anteil der Patienten, die bereits eine Chemotherapie zur Behandlung ihrer metastasierten Erkrankung erhalten hatten, bei 33% liegt. Für den Vergleich von Trametinib gegenüber Dacarbazin auf Basis der DTIC-Population ist somit von einer Verzerrung zuungunsten von Trametinib auszugehen. In der BRIM-3-Studie war dagegen entsprechend den Einschlusskriterien keiner der Patienten systemisch vorbehandelt.

Vergleichbarkeit der Operationalisierung der herangezogenen Endpunkte

Aus den Studien METRIC und BRIM-3 standen die in Tabelle 4-59 genannten patientenrelevanten Endpunkte zur Verfügung.

Tabelle 4-59: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für den indirekten Vergleich

Studie	Gesamtüberleben	Progressionsfreies Überleben	Tumoransprechen	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Verträglichkeit
MEK114267 (METRIC)	ja	ja	ja	ja EORTC-QLQ-C30, EQ-5D	ja
NO25026 (BRIM-3)	ja	ja	ja	ja FACT-M, VAS-Schmerz	ja

Abkürzungen: EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D, European Quality of Life-5 Dimensions; FACT-M, Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma; VAS, visuelle Analogskala

Die Erhebung und Operationalisierung der Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Tumoransprechen und Verträglichkeit war in den beiden Studien vergleichbar. So erfolgte die Bewertung der Progression in beiden Studien durch den Prüfarzt anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1). Die Erhebung unerwünschter Ereignisse erfolgte nach den etablierten Standards und die Auswertung in beiden Studien über naive Proportionen, d.h. den Anteil der Patienten mit mindestens einem interessierenden Ereignis im Beobachtungs-

zeitraum. Diese Endpunkte können deshalb grundsätzlich für den indirekten Vergleich herangezogen werden.

Die Endpunkte zu Symptomen und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden jedoch mit unterschiedlichen Instrumenten gemessen (EORTC-QLQ-C30 und EQ-5D in METRIC; FACT-M und VAS-Schmerz in BRIM-3) und scheiden daher für einen indirekten Vergleich aus.

Zu berücksichtigen ist zudem, dass sich die beiden Studien hinsichtlich der Hierarchisierung der Endpunkte unterscheiden: In der METRIC-Studie wurde das Gesamtüberleben als sekundärer Endpunkt erfasst, in der BRIM-3-Studie als primärer Endpunkt, was zu einem unterschiedlich starken Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu diesem Endpunkt führt. Beim Auftreten einer Progression gemäß RECIST-Kriterien (also nach Eintreten des Ereignisses des primären Endpunkts) beendeten die Patienten der METRIC-Studie die Therapie mit der Studienmedikation (randomisierte Behandlungsphase). Für die Patienten im Chemotherapie-Behandlungsarm bestand danach die Option eines Wechsels auf eine Behandlung mit Trametinib (Cross-over). Nach Amendment 5 konnten außerdem alle Patienten unabhängig vom Vorliegen einer Progression vom Chemotherapie-Arm in den Trametinib-Arm wechseln. Die Daten aller Patienten flossen in die Auswertung des Gesamtüberlebens ein, unabhängig von einem Cross-over und/oder möglichen anschließenden Folgetherapien. Für die BRIM-3-Studie wurde das Gesamtüberleben als primärer Endpunkt erhoben. Ein Wechsel der Patienten des Dacarbazin-Arms in den Vemurafenib-Arm war erst nach dem 1. Datenschnitt erlaubt. Somit ist der Endpunkt – zumindest für den ersten Datenschnitt – noch nicht durch ein Cross-over verzerrt. Auch für die späteren Datenschnitte lag die Cross-over-Rate in der BRIM-3-Studie vergleichsweise niedrig (15% im 2. Datenschnitt; die maximale Rate im 5. Datenschnitt lag bei 25%). In der METRIC-Studie lag die Cross-over-Rate bereits zum Zeitpunkt der ersten Analyse bei 47%.

Weitere Design-Aspekte

Der Zeitraum der Studiendurchführung der BRIM-3-Studie lag ungefähr ein Jahr vor dem der METRIC-Studie; eine mögliche Beeinflussung der METRIC-Studie durch die Ergebnisse der BRIM-3-Studie bzw. durch den Zugang zu neueren, wirksamen Folgetherapien ist nicht auszuschließen.

Charakterisierung der Studienpopulation

BRIM-3

Für die Charakteristika Alter, Geschlecht, ECOG-Performance-Status, American Joint Committee on Cancer (AJCC)-Klassifikation von Lymphknotenbefall und Metastasierung,

LDH-Status, Anzahl der Metastasen und Zeit seit der Diagnose zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die Patienten waren im Mittel etwa 54 Jahre alt und die metastasierte Erkrankung war im Median seit 3 Monaten diagnostiziert. Etwa 44% der Patienten waren Frauen. In die Studie waren überwiegend Patienten mit dem Tumorstadium IV (Metastasierungsstadien M1a bis M1c) eingeschlossen (95%). Bei etwa 65% der eingeschlossenen Patienten war die Erkrankung im am weitesten fortgeschrittenen Metastasierungsstadium M1c, bei weiteren 19% im Stadium M1b. Der LDH-Wert war bei 42% der Studienpopulation erhöht. Der Anteil der Therapieabbrecher war im Dacarbazin-Arm nahezu doppelt so hoch wie im Vemurafenib-Arm. Der am häufigsten genannte Grund für den Therapieabbruch war eine Progression der Erkrankung.

Vergleich der Patientenpopulationen

Die Patientenpopulationen der METRIC- und BRIM-3-Studie sind hinsichtlich demografischer Charakteristika und hinsichtlich des Stadiums der Erkrankung weitgehend vergleichbar. Ausnahmen stellen die Vorbehandlung sowie die Dauer der metastasierten Erkrankung dar. Ungefähr ein Drittel der METRIC- Studienpopulation war bezüglich ihrer fortgeschrittenen und metastasierten Erkrankung bereits mit einer Chemotherapie vorbehandelt. Von der BRIM-3-Studie waren solche Patienten ausgeschlossen. Die mediane Zeit seit Diagnose des metastasierten Stadiums war in der BRIM-3-Studie dementsprechend relevant kürzer (3 Monate) als in der METRIC-Studie (7,4 Monaten im Trametinib-Arm und 4,7 Monaten im Dacarbazin-Arm). Einen erhöhten LDH-Wert wiesen in der BRIM-3-Studie 42% der Patienten auf; der entsprechenden Anteil in der METRIC-Studie war mit 36% im Trametinib-Arm und 34% im Dacarbazin-Arm geringfügig niedriger, ist jedoch weitgehend vergleichbar.

Zu beachten ist auch, dass die Betrachtung der DTIC-Population anstelle der ITT-Population der METRIC-Studie zum Bruch der Randomisierung und zu einigen Imbalancen zwischen den Behandlungsarmen dieser Studie führt, wie z.B. in Bezug auf den Anteil der Patienten mit Chemotherapie-Vorbehandlung (33% im Trametinib-Arm versus 3% im Dacarbazin-Arm), die Dauer der metastasierten Erkrankung (7,4 Monate versus 4,7 Monate) und den Anteil der Patienten mit der prognostisch ungünstigeren BRAF-V600K-Mutation (14% versus 8%). Eine Übersicht der Patientencharakteristika ist in Tabelle 4-60 zu finden.

Tabelle 4-60: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien für indirekte Vergleiche

Studien	**METRIC (MEK114267) ITT-Population**		**METRIC (MEK114267) ITT-DTIC**		**BRIM-3 (NO25026)**	
Merkmal Kategorie	**Trametinib N=214**	**Chemotherapie N=108**	**Trametinib N=214**	**Dacarbazin N=62**	**Vemurafenib N=337**	**Dacarbazin N=338**
Alter [Jahre], MW (SD)	54 (13)	53 (14)	54 (13)	54 (13)	55 (14)	53 (14)
Geschlecht [w/m], %	44 / 56	51 / 49	44 / 56	55 / 45	41 / 59	46 / 54
ECOG-Status, n (%)						
0	136 (64)	69 (64)	136 (64)	46 (74)	229 (68)	230 (68)
1	78 (36)	39 (36)	78 (36)	16 (26)	108 (32)	108 (32)
unbekannt	0	0	0	0	0 (0)	0 (0)
Tumorstadium, n (%)						
III	10 (5)	8 (7)	10 (5)	3 (5)	20 (6)	13 (4)
IV	204 (95)	100 (93)	204 (95)	59 (95)	317 (94)	325 (96)
TNM-Klassifikation: Fernmetastasen, n (%)						
M0/nicht-resezierbares Stadium IIIc,d,e	8(4)	5 (5)	8(4)	1 (2)	20 (6)	13 (4)
M1a	25 (12)	16 (15)	25 (12)	9 (15)	34 (10)	40 (12)
M1b	35 (16)	22 (20)	35 (16)	15 (24)	62 (18)	65 (19)
M1c	145 (68)	65 (60)	145 (68)	37 (60)	221 (66)	220 (65)
Ausmaß der Metastasierung (Anzahl der Lokalisationen), n (%)						
<3	123 (57)	56 (52)	123 (57)	k.A.	185 (56)	181 (55)
≥3	91 (43)	52 (48)	91 (43)	k.A.	145 (44)	149 (45)
Art der Erkrankung, n (%)						
nicht viszeral	36 (17)	23 (21)	36 (17)	12 (19)	k. A.	k. A.

Studien	**METRIC (MEK114267) ITT-Population**		**METRIC (MEK114267) ITT-DTIC**		**BRIM-3 (NO25026)**	
Merkmal Kategorie	**Trametinib N=214**	**Chemotherapie N=108**	**Trametinib N=214**	**Dacarbazin N=62**	**Vemurafenib N=337**	**Dacarbazin N=338**
viszeral	178 (83)	85 (79)	178 (83)	50 (81)	k. A.	k. A.
LDH-Spiegel erhöht, n (%)	77 (36)	42 (39)	77 (36)	21 (34)	142 (42)	142 (42)
BRAF-Mutationsstatus						
BRAF V600 E	184 (86)	97 (90)	184 (86)	57 (92)	295 (88)	303 (90)
BRAF V600 nicht E	29 (14)	11 (10)	29 (14)	5 (8)	34 (10)	27 (8)
unklar	1 (<1)		1 (<1)	0	7 (2)	7 (2)
Chemo-Vortherapie, n (%)	71 (33)	38 (35)	71 (33)	2 (3)	0	0
Hirnmetastasen, n (%)	9 (4)	2 (2)	9 (4)	1 (2)	0	2 (<1)
Zeit seit der Erstdiagnose [Monate], Median (Min - Max)	30,1 (1 -311)	28,2 (2-434)			k. A.	k. A.
Zeit seit der Diagnose des metastasierten Stadiums [Monate], Median (Min - Max)	7,39 (0 – 204)	6,60 (0,72 – 145,71)	7,39 (0 – 204)	4,73 (0 – 117)	3,0 (0 – 109)	3,0 (0 – 184)
Therapieabbrecher, n (%)	146 (69)*	86 (87)*	k.A.	k.A.	113 (33,6)	206 (71,3)

* Häufigkeiten basierend auf der Safety Population (N=211 im Trametinib-Behandlungsarm und N=99 im Chemotherapie Behandlungsarm)

Abkürzungen: BRAF, Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; k.A., keine Angaben, LDH, Laktatdehydrogenase; Max, Maximum; Min, Minimum; MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung; TNM, Tumor-Node-Metastasis

Vergleichbarkeit des Brückenkomparators Dacarbazin

Zum ersten Datenschnitt, der in beiden Studien etwa ein Jahr nach Beginn der Studie stattfand, betrug die mediane Behandlungsdauer mit Dacarbazin in der METRIC-Studie 2,4 Monate, während sie in der BRIM-3 Studie bei 0,76 Monaten lag. Die unterschiedlichen Behandlungsdauern trotz vergleichbarer Kriterien für den Abbruch könnten als Hinweis gewertet werden, dass die Patientenpopulationen der Studien in ihrer Prognose nicht vergleichbar waren (91). Dagegen spricht, dass das mediane progressionsfreie Überleben zum ersten Datenschnitt in den Dacarbazin-Armen beider Studien ähnlich war (1,5 Monate in der METRIC-Studie und 1,6 Monate in der BRIM-3-Studie). Es sind weitere Gründe für die unterschiedliche Behandlungsdauer in den Dacarbazin-Armen denkbar. So verließen z. B. 48 Patienten, die in den Dacarbazin-Arm der BRIM-3-Studie randomisiert worden waren die Studie noch bevor sie die erste Dosis der Studienmedikation erhielten, im Vemurafenib-Arm waren es 2 Patienten. Dieser Aspekt spricht auch für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial, dessen Ausmaß nicht zu quantifizieren ist und das somit auch die Aussagesicherheit eines indirekten Vergleichs limitiert. Verzerrungen in den Daten zum indirekten Vergleich werden nachfolgend diskutiert.

Tabelle 4-61: Behandlungsdauer mit Studienmedikation aus der METRIC-Studie – Safety-DTIC-Population

Studie	**Behandlungsdauer mit Studienmedikation**			
MEK114267 (METRIC)	**Endpunkt**		**Anzahl (%) der Patienten**	
			Trametinib (N=211)	**Dacarbazin (N=62)**
	Datenschnitt 26. Oktober 2011			
	Dauer der Studientherapie (Monate)	Mittelwert (SD)	4,14 (2,027)	3,14 (2,126)
		Median (Min – Max)	4,3 (0,3 – 8,7)	2,4 (0,7 – 7,9)
	Datenschnitt 16. Mai 2014			
	Dauer der Studientherapie (Monate)	Mittelwert (SD)	6,65 (6,978)	4,06 (3,723)
		Median (Min – Max)	4,83 (0,3 – 39,0)	2,41 (0,7 – 16,1)
Abkürzungen: Min, Minimum; Max, Maximum; SD, Standardabweichung,				

Verzerrungspotenzial der Daten zum indirekten Vergleich

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des indirekten Vergleichs wird maßgeblich durch das Design der METRIC-Studie (frühes Cross-over zur Prüfmedikation) sowie die Art der Auswertung der unerwünschten Ereignisse (Analyse naiver Proportionen bei unterschiedlichen Behandlungs- und somit Beobachtungsdauern) in den beiden eingeschlossenen Studien

bestimmt. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial in beiden Studien ist nachfolgend beschrieben (siehe auch Tabelle 4-93 und Tabelle 4-94 in Anhang 4-F).

Gesamtüberleben

In der METRIC-Studie wurde das Gesamtüberleben als sekundärer Endpunkt erfasst, in der BRIM-3-Studie als primärer Endpunkt, was ein unterschiedlich starkes Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu diesem Endpunkt begründet. Patienten des Vergleichsarms der METRIC-Studie hatten von Studienbeginn an die Möglichkeit, bei Progress zu einer Behandlung mit Trametinib zu wechseln. Nach Amendment 5 konnten außerdem alle Patienten unabhängig vom Vorliegen einer Progression vom Chemotherapie-Arm in den Trametinib-Arm wechseln. Die Daten aller Patienten flossen in die Auswertung des Gesamtüberlebens ein, unabhängig von einem Cross-over und/oder möglichen anschließenden Folgetherapien. Für die BRIM-3-Studie wurde das Gesamtüberleben als primärer Endpunkt erhoben. Ein Wechsel der Patienten des Dacarbazin-Arms in den Vemurafenib-Arm war erst nach der Analyse des 1. Datenschnitts erlaubt. Somit ist der Endpunkt – zumindest für den ersten Datenschnitt – noch nicht durch ein Cross-over verzerrt. Die Cross-over-Raten zu den unterschiedlichen Datenschnitten sind in Tabelle 4-62 zusammengefasst. Der Anteil der Cross-over-Patienten ist zum Zeitpunkt der verschiedenen Datenschnitte in der METRIC-Studie jeweils relevant höher als in der BRIM-3-Studie.

Tabelle 4-62: Crossover zu verschiedenen Datenschnitten – METRIC (DTIC-Population) vs. BRIM-3

MEK114267 (METRIC – DTIC Population) (Trametinib vs. Dacarbazin)		**NO25026 (BRIM-3) (Vemurafenib vs. Dacarbazin)**	
Zeitpunkt Datenschnitt	**Patienten mit Cross-over n/N (%)**	**Zeitpunkt Datenschnitt**	**Patienten mit Cross-over n/N (%)**
26. Oktober 2011	32/62 (51,6)	**30. Dezember 2010**	0/338 (0)
20. Mai 2013	43/62 (69,4)	**01. Februar 2012**	83/338 (24,6)
16. Mai 2014	43/62 (69,4)	**20. Dezember 2012**	84/338 (24,9)

Wegen des frühen Cross-overs in der METRIC-Studie sind die Ergebnisse zum Gesamtüberleben innerhalb eines indirekten Vergleichs wenig aussagekräftig.

Progressionsfreies Überleben

Für die Bewertung des progressionsfreien Überlebens in der METRIC-Studie ist von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auszugehen. Die Ergebnisse der BRIM-3-Studie sind hingegen aufgrund der hohen und zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlichen Drop-

out Raten direkt nach Randomisierung potenziell verzerrt. 48 der 338 Patienten, die in den Dacarbazin-Arm der BRIM-3-Studie randomisiert waren, beendeten die Studie unmittelbar nach Behandlungszuteilung ohne jemals die geplante Behandlung erhalten zu haben, im Vemurafenib-Arm waren es 2 von insgesamt 337 Patienten. Aufgrund der in Ausmaß und Richtung nicht abschätzbaren Verzerrung der Ergebnisse zum PFS aus der BRIM-3-Studie, kann für den indirekten Vergleich die Richtung der Verzerrung nicht abgeschätzt werden, weshalb die Ergebnisse eines solchen Vergleichs nicht interpretierbar wären.

Tumoransprechen

Für die Bewertung des Tumoransprechens ist analog zur Bewertung des progressionsfreien Überlebens von einem unterschiedlichem Verzerrungspotenzial zwischen den beiden Studien auszugehen. Es gelten dieselben Schlussfolgerungen für den indirekten Vergleich.

Krankheitssymptomatik / Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Bewertung der Krankheitssymptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte in den beiden Studien anhand unterschiedlicher Fragebögen. In der METRIC-Studie wurden die Fragebögen EORTC-QLQ-C30 bzw. EQ-5D verwendet, in der BRIM-3-Studie der FACT-M-Fragebogen und die VAS-Schmerz. Ein quantitativer indirekter Vergleich ist demzufolge nicht angemessen.

Verträglichkeit

Für die Bewertung der Verträglichkeit anhand unerwünschter Ereignisse ist das Verzerrungspotenzial beider Studien als hoch einzustufen. Grund hierfür sind die variablen Beobachtungsdauern zwischen den Studienarmen innerhalb der beiden Studien sowie die Auswertung auf Basis des naiven Anteils der Patienten mit mindestens einem Ereignis im Beobachtungszeitraum. Aufgrund der erheblich längeren Behandlungs- und damit Beobachtungsdauer in den Interventionsarmen (Trametinib und Vemurafenib) im Vergleich zum Brückenkomparator Dacarbazin ist die Auswertung der Ergebnisse auf Basis der naiven Proportionen als verzerrt anzusehen, wobei die Richtung der Verzerrung für den Vergleich innerhalb der Einzelstudien jeweils eindeutig abschätzbar ist (jeweils zuungunsten der Prüfintervention). In der METRIC-Studie betrug die mediane Behandlungsdauer beim ersten Datenschnitt 4,3 Monate im Trametinib-Arm gegenüber 2,4 Monaten im Dacarbazin-Arm; die Behandlungsdauer war im Interventionsarm somit nahezu doppelt so lang wie im Kontrollarm (Faktor: 1,8). Demgegenüber steht in der BRIM-3-Studie eine Behandlungsdauer von 3,1 Monaten im Vemurafenib-Arm im Vergleich zu 0,76 Monaten im Dacarbazin-Arm; die Behandlungsdauer im Interventionsarm war somit 4,1-mal so lange wie im Kontrollarm. Analog zur Argumentation des IQWiG im Addendum zu Auftrag A13-35 ist auch hier das Ausmaß der Verzerrung in den

einzelnen Studien nicht quantifizierbar und somit die Richtung der Verzerrung innerhalb eines indirekten Vergleichs nicht abschätzbar (91).

Fazit zur Eignung und Aussagekraft eines indirekten Vergleichs

Die Unsicherheit hinsichtlich der Ähnlichkeit der Studienpopulationen und die unterschiedlich starken Verzerrungspotenziale für die einzelnen Endpunkte, die die Richtung einer Verzerrung im indirekten Vergleich nicht abschätzbar machen, führen zu der Einschätzung, dass die Anforderungen für einen indirekten Vergleich nicht erfüllt sind. Daher wird von der Durchführung eines solchen abgesehen.

Qualitative Aussagen zum Zusatznutzen sind in Abschnitt 4.4.2 zu finden.

4.3.2.1.4 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 4-63: 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

4.3.2.1.4.1 <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 4-64: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-65: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-67: 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 der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.4.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-68: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-69: 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-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-70: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-71: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 0 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die Beschreibung des Zusatznutzens von Trametinib im Vergleich zu Vemurafenib ist aufgrund des Fehlens einer direkt vergleichenden Studie nur über einen indirekten Vergleich möglich. Die Vollständigkeit des Studienpools für indirekte Vergleiche wurde durch eine umfassende Literaturrecherche (in bibliographischen Literaturdatenbanken und Studienregistern) sichergestellt. Für den indirekten Vergleich war die Methodik nach Bucher vorgesehen, ein Verfahren, das als adäquat im Kontext der Nutzenbewertung eingestuft wird (91). Die beiden identifizierten RCTs, METRIC und BRIM-3, wurden dahingehend überprüft, ob sie sich zur Beschreibung des Zusatznutzens von Trametinib anhand eines adjustierten indirekten Vergleichs eignen. Als Kriterien für die Eignung wurde die Ähnlichkeit der Studien in Bezug auf das Studiendesign und die Patientenpopulationen überprüft. Überdies berücksichtigt wurde das (möglicherweise divergierende) Verzerrungspotenzial der Einzelstudien auf Endpunktebene.

Die Aussagekraft eines indirekten Vergleichs zur Untersuchung des Zusatznutzens von Trametinib gegenüber Vemurafenib anhand der Studien METRIC und BRIM-3 ist aus den folgenden, in Abschnitt 4.3.2.1.2 ausführlich beschriebenen Gründen stark limitiert, so dass im Dossier kein quantitativer indirekter Vergleich mit diesen Studien durchgeführt wurde:

- Es besteht eine Unsicherheit bezüglich der Ähnlichkeit der beiden eingeschlossenen Studien hinsichtlich prognostischer Faktoren (Vorbehandlung, Dauer der metastasierten Erkrankung).
- Die für die Durchführung des indirekten Vergleichs notwendige Beschränkung des Kontrollarms der METRIC-Studie auf Patienten, die Dacarbazin erhielten, stellt einen Bruch der Randomisierung dar und führt möglicherweise zu einer Selektion von Patienten mit prognostisch günstigeren Merkmalen im Vergleichsarm dieser Studie. Weder Ausmaß noch Richtung der dadurch bedingten Verzerrung können abgeschätzt werden.
- Das unterschiedliche endpunktspezifische Verzerrungspotenzial der Einzelstudien lässt keine Abschätzung über die Richtung der Verzerrung für die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zu, was dazu führt, dass auch keine qualitativen Nutzenaussagen getroffen werden können.

- *Gesamtüberleben*: Geringeres Verzerrungspotenzial der BRIM-3-Studie für den ersten Datenschnitt gegenüber einem hohen Verzerrungspotenzial in der METRIC-Studie angesichts einer Cross-over-Rate von 47% bereits beim ersten Datenschnitt
- *PFS/Tumoransprechen:* Hohes Verzerrungspotenzial für die BRIM-3-Ergebnisse aufgrund der hohen und zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlichen Drop-out Raten direkt nach Randomisierung (Verletzung des ITT-Prinzips); Niedriges Verzerrungspotenzial in der METRIC Studie
- *Unerwünschte Ereignisse:* Die Analyse unerwünschter Ereignisse auf der Basis naiver Proportionen führt innerhalb der beiden Einzelstudien zu Verzerrungen zuungunsten der Prüfintervention. Eine Richtung der Verzerrung für den indirekten Vergleich lässt sich jedoch nicht einschätzen, da die Stärke der Verzerrung in den Einzelstudien nicht abzuschätzen ist.

- Verwendung unterschiedlicher Messinstrumente zur Erfassung der Krankheitssymptomatik und Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30 und EQ-5D in der METRIC-Studie versus FACT-M und VAS-Schmerz in der BRIM-3-Studie)

Die angeführten Gründe setzen die Aussagekraft eines indirekten Vergleichs so stark herab, dass auf die Darstellung eines solchen verzichtet wurde. Stattdessen wurde die METRIC-Studie angeführt, um für die Teilpopulation der Patienten, für die Vemurafenib aufgrund von Kontraindikation und Gegenanzeigen keine Behandlungsoption darstellt, einen Zusatznutzen gegenüber einer Standard-Chemotherapie (Dacarbazin oder Paclitaxel) nach Wahl des Prüfarztes, nachzuweisen und zu quantifizieren.

Nachfolgend ist die Aussagesicherheit bewertet, mit der auf Basis der METRIC-Studie ein solcher Zusatznutzen beschrieben werden kann:

Die Studie METRIC ist eine globale, multizentrische, randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie, die ausschlaggebend für die Zulassung von Trametinib in der Monotherapie war. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist als niedrig einzustufen. Die Studie ist somit als Evidenz der Evidenzstufe 1b zu werten. Die zur Darstellung des therapeutischen Nutzens und Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte sind ausnahmslos patientenrelevante Endpunkte im Anwendungsgebiet (siehe Abschnitt 4.2.5.2) und wurden in der METRIC-Studien unter standardisierten Bedingungen und mit Hilfe valider Instrumente erhoben. Mit Ausnahme von subjektiv patientenberichteten Endpunkten (Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität) war die fehlende Verblindung kein Grund, ein erhöhtes Verzerrungspotenzial anzunehmen.

Die Analyse des Gesamtüberlebens ist durch die im Studiendesign vorgesehene Möglichkeit eines frühen Cross-overs zur Prüfmedikation (Cross-over-Rate 47% bereits zum ersten Datenschnitt) potenziell zuungunsten von Trametinib verzerrt. Da die Richtung der Verzerrung eindeutig ist, lässt sich im Fall eines signifikanten Überlebensvorteils für Trametinib mit hoher Aussagesicherheit eine Aussage zum therapeutischen Nutzen treffen.

Für die Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen ist aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen von einer reduzierten Aussagesicherheit auszugehen. Allerdings lassen sich basierend auf der Auswertung der naiven Proportionen unter Berücksichtigung der bekannten Richtung der Verzerrung (zuungunsten von Trametinib) die folgenden (qualitativen) Aussagen treffen:

- Im Falle eines signifikanten Vorteils für Trametinib kann ein geringerer Schaden von Trametinib abgeleitet werden.
- Im Falle von nicht signifikanten Unterschieden kann ein größerer Schaden von Trametinib ausgeschlossen werden.
- Im Falle eines signifikanten Nachteils von Trametinib kann keine Aussage zu einem größeren Schaden von Trametinib getroffen werden.

Für subjektiv erhobene Endpunkte wie Symptomatik und Lebensqualität ist eine Herabstufung der Aussagesicherheit aufgrund der fehlenden Verblindung vorzunehmen. Dagegen ist für die Endpunkte PFS und Tumoransprechen aufgrund der standardisierten Beurteilung anhand fest vorgegebener, objektiver und etablierter Kriterien (RECIST-Kriterien) die Aussagesicherheit als „hoch“ zu bewerten.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 0 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Standardtherapie für Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom bestand bislang in einer Monotherapie mit einem der beiden BRAF-Inhibitoren Vemurafenib oder Dabrafenib (10, 92). Für die medikamentöse Therapie des metastasierten Melanoms sind in der deutschen S3-Leitlinie darüber hinaus die Optionen Immuntherapie mit Ipilimumab und eine Reihe von chemotherapeutischen Behandlungen, zuvorderst eine Monochemotherapie mit Dacarbazin, genannt (10). Gegenüber dieser früheren Standardtherapie führen die BRAF-Inhibitoren zu einer deutlichen Steigerung der Remissionsraten sowie einer Verbesserung des progressionsfreien Überlebens bzw. des Gesamtüberlebens (47, 90, 93). Allerdings kommt es durch die Entwicklung von Therapieresistenzen meist zur erneuten Krankheitsprogression (94, 95), so dass das mediane progressionsfreie Überleben auch unter der zielgerichteten Therapie mit einem BRAF-Inhibitor bei lediglich 6 bis 7 Monaten liegt (90, 96). Mechanistisch beruht die Resistenzentwicklung in den meisten Fällen auf einer Reaktivierung des MAPK-Signalwegs (97-99). Darüber hinaus kann die Behandlung mit BRAF-Inhibitoren mit dem vermehrten Auftreten sekundärer kutaner Neoplasien assoziiert sein (46), die vermutlich auf eine paradoxe Aktivierung des MAPK-Signalwegs in BRAF-Wildtyp-Zellen zurückzuführen sind (100-103). Durch die Einführung von Trametinib als Kombinationstherapie mit Dabrafenib (vgl. Modul 4 A des vorliegenden Dossiers) steht eine neue Option bereit, die die Resistenzentwicklung und damit die Progression verzögern sowie die paradoxe Aktivierung des MAPK-Signalwegs in gesunden Zellen verhindern kann. Auf klinischer Ebene führt dies zu einer beeindruckenden Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie einer weitgehenden Vermeidung kutaner Zweitneoplasien.

Aufgrund ihrer hohen Wirksamkeit und des vorteilhaften Nebenwirkungsprofils ist davon auszugehen, dass sich die Dabrafenib-Trametinib-Kombination als neue Standardtherapie im Indikationsgebiet etablieren wird. Mit der Einführung von Trametinib auch als Monotherapie

steht zudem eine weitere effektive Therapieoption für Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600-mutiertem Melanom zur Verfügung, die insbesondere für Patienten, die eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit für BRAF-Inhibitoren aufweisen, eine unverzichtbare therapeutische Alternative darstellen kann.

Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung ist die randomisierte, offene, multizentrische und aktiv kontrollierte Studie METRIC, auf der auch die Zulassung von Trametinib in der Monotherapie des nicht-resezierbaren oder metastasierten BRAF-V600-Mutation-positiven Melanoms basiert. In dieser Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Trametinib bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem histologisch bestätigten nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanom und nachgewiesener BRAF-V600-Mutation mit der einer Standard-Chemotherapie (Dacarbazin oder Paclitaxel) nach Wahl des Prüfarztes verglichen. Die Ergebnisse der Studie sind in Abschnitt 4.3.1 dargestellt, um den therapeutischen Nutzen von Trametinib darzustellen. Die Studie METRIC bietet darüber hinaus zusammen mit der Studie BRIM-3 (Zulassungsstudie zu Vemurafenib) die Möglichkeit eines adjustierten indirekten Vergleichs von Trametinib mit Vemurafenib über den gemeinsamen Vergleichsarm Dacarbazin. Letztendlich wurde die Option, einen solchen indirekten Vergleich durchzuführen, aufgrund schwerwiegender methodischer Einwände (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2) jedoch verworfen. Eine Studie für einen direkten Vergleich der beiden Therapien wurde nicht identifiziert. Nichtsdestotrotz belegen die Ergebnisse der METRIC-Studie, dass unter Trametinib ähnlich wie unter Vemurafenib gegenüber der Chemotherapie eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV erreicht wird und Trametinib deshalb insbesondere für Patienten mit Intoleranz oder Kontraindikation gegenüber BRAF-Inhibitoren eine wichtige Therapiealternative darstellt. Aufgrund der hohen Evidenzstufe (Evidenzstufe Ib), der guten Studienqualität sowie der Validität der Endpunkte ist die Aussagekraft der Nachweise grundsätzlich als „hoch“ einzuschätzen. Der Zusatznutzen von Trametinib begründet sich dabei wie folgt:

In der Kategorie **„Mortalität“** zeigte sich unter Trametinib eine deutliche Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit. So belegt die ITT-Auswertung des ersten Datenschnitts trotz der hohen Cross-over-Raten und der damit einhergehenden Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten von Trametinib eine signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos unter Trametinib (HR = 0,54 [0,32-0,92]; p = 0,0136). Auch die Ergebnisse der weiteren Datenschnitte bestätigen einen Überlebensvorteil für Trametinib mit einer bedeutsamen Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von 11,3 Monaten im Chemotherapie-Arm auf 15,6 Monate Trametinib-Arm. Gegenüber der Chemotherapie wird somit eine mindestens moderate Verlängerung der Lebensdauer erreicht, was nach den Vorgaben der AM-NutzenV als ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Trametinib zu werten ist.

In der Kategorie **„Morbidität“** ergibt sich der Zusatznutzen von Trametinib aus der anhaltenden Reduktion der Tumorlast sowie der deutlichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, was für die Patienten nicht zuletzt durch die Wahrnehmung einer längerfristigen Krankheitskontrolle sowie den Abstand von einer lebensbedrohlichen Situation als spürbare Linderung der Erkrankung erfahrbar ist. Dies wird auch durch Vorteile von Trametinib in Bezug auf den Endpunkt „Krankheitssymptomatik“ sowie die Nutzendimension „**gesundheitsbezogene Lebensqualität“** bestätigt. Nach den Kriterien der AM-NutzenV rechtfertigt dies ebenfalls die Ableitung eines **beträchtlichen Zusatznutzens** für Trametinib.

Wie die Ergebnisse zur **Verträglichkeit** zeigen, lassen sich aus den verfügbaren Daten keine Anhaltspunkte für einen höheren Schaden durch Trametinib ableiten. Mit der Behandlung assoziierte unerwünschte Ereignisse werden als tolerabel und gut behandelbar eingeschätzt und führen somit **nicht zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens**.

Die Ergebnisse der METRIC-Studie belegen damit unter Trametinib eine „bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens“ im Sinne der AM-NutzenV, insbesondere eine „moderate Verlängerung der Lebensdauer“ sowie eine „spürbare Linderung der Erkrankung“. Nach den Vorgaben der AM-NutzenV ergibt sich deshalb für Patienten mit Intoleranz oder Kontraindikation gegenüber BRAF-Inhibitoren ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Trametinib gegenüber der Standard-Chemotherapie. Da die Zielpopulation auch Patienten ohne Unverträglichkeit von BRAF-Inhibitoren umfasst, für die ein möglicher Zusatznutzen von Trametinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib aufgrund des Fehlens von Vergleichen aber unklar bleibt, wird in der Gesamtschau ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** abgeleitet. Zusammenfassend führt Trametinib wie auch Vemurafenib gegenüber der Chemotherapie zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit sowie einer deutlichen Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und der Remissionsraten. Trametinib zeigt jedoch ein differierendes Nebenwirkungsprofil, das sich vor allem in Bezug auf das Auftreten kutaner Zweitneoplasien als vorteilhaft erweist. Trametinib stellt deshalb eine wertvolle Alternative im Therapiespektrum dar, von der insbesondere Patienten mit bekannter Kontraindikation gegen BRAF-Inhibitoren sowie Patienten, die im Therapieverlauf eine Intoleranz entwickeln, profitieren.

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 0 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 4-72: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	nicht quantifizierbar

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.

Direkt vergleichende Studien zwischen Trametinib und der zVT Vemurafenib konnten nicht identifiziert werden. Wie in Abschnitt 4.3.2.1.2 ausführlich diskutiert, wurde die Durchführung eines indirekten Vergleichs der Resultate der beiden Zulassungsstudien METRIC und BRIM-3 über den Brückenkomparator Dacarbazin erwogen, jedoch letztlich aufgrund schwerer methodischer Bedenken verworfen.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[13], Molenberghs 2010[14]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[15]) 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 2006[16]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

[13] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[14] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*
[15] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[16] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

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

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

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie METRIC (MEK114267)

Registereinträge

- ClinicalTrials.gov: NCT01245062 (58).
- EU Clinical Trials Register: EudraCT 2010-022838-85 (59).
- ICTRP Search Portal: EUCTR2010-022838-85-DE und NCT01245062 (60, 61).

Studienberichte

- GlaxoSmithKline. MEK114267, a Phase III randomized, open-label study comparing GSK1120212 to chemotherapy in subjects with advanced or metastatic BRAF V600E/K mutation-positive melanoma. Clinical Study Report. 2012 Jun 12 (62).
- GlaxoSmithKline. MEK114267: A Phase III randomized, open-label study comparing GSK1120212 to chemotherapy in subjects with advanced or metastatic BRAF V600E/K mutation-positive melanoma. Zusatzanalysen. 2015 (104).

Publikationen

- Abrams, K. R., Latimer, N., Amonkar, M., et al. 2013. Adjusting for treatment crossover in the METRIC metastatic melanoma (MM) trial for trametinib: Preliminary analysis. Journal of clinical oncology, 31 (63).
- Bell, H., Latimer, N., Amonkar, M., et al. 2014. Adjusting for treatment crossover in a trametinib metastatic melanoma RCT: Identifying the appropriate method. Value in health, 17, A577 (64).
- Flaherty, K. T., Robert, C., Hersey, P., et al. 2012. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. New England journal of medicine, 367, 107-14 (50).
- Robert, C., Flaherty, K. T., Hersey, P., et al. 2012. METRIC phase III study: Efficacy of trametinib (T), a potent and selective MEK inhibitor (MEKi), in progression-free survival (PFS) and overall survival (OS), compared with chemotherapy (C) in patients (pts) with BRAFV600E/K mutant advanced or metastatic melanoma (MM). Journal of Clinical Oncology, 1) (65).
- Schadendorf, D., Milhem, M., Demidov, L. V., et al. 2013. Trametinib (T) vs chemotherapy (C) in patients with BRAF V600E+ metastatic melanoma (MM):

Quality of life (QOL) analysis. Pigment Cell and Melanoma Research, 26 (1), 154 (67).

- Schadendorf, D., Amonkar, M. M., Milhem, M., et al. 2014. Functional and symptom impact of trametinib versus chemotherapy in BRAF V600E advanced or metastatic melanoma: quality-of-life analyses of the METRIC study. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO, 25, 700-6 (66).

Studie BRIM-3

Registereinträge

- ClinicalTrials.gov: NCT01006980 (80).
- PharmNet.Bund: EudraCT 2009-012293-12 (81).
- EU Clinical Trials Register: EudraCT 2009-012293-12 (82).
- ICTRP Search Portal: EUCTR2009-012293-12-NL (83).

Publikationen

- Chapman, P. B., Hauschild, A., Robert, C., et al. 2011. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. The New England journal of medicine, 364, 2507-16 (47).
- Chapman, P. B., Hauschild, A., Robert, C., et al. 2012. Updated overall survival (OS) results for BRIM-3, a phase III randomized, open-label, multicenter trial comparing BRAF inhibitor vemurafenib (vem) with dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with BRAFV600E-mutated melanoma. Journal of clinical oncology, 30 (85).
- Chapman, P. B., Hauschild, A., Robert, C., et al. 2011. Phase III randomized, open-label, multicenter trial (BRIM3) comparing BRAF inhibitor vemurafenib with dacarbazine (DTIC) in patients with V600EBRAF-mutated melanoma. Journal of Clinical Oncology, 1) (86).
- Hauschild, A., McArthur, G. A., Robert, C., et al. 2011. Vemurafenib improves overall survival compared to dacarbazine in advanced BRAFV600E-mutated melanoma: An update from the phase III randomized, open-label, multicenter BRIM3 trial. Pigment cell & melanoma research, 24, 1021 (87).
- McArthur, G., Hauschild, A., Robert, C., et al. 2011. Vemurafenib improves overall survival compared to dacarbazine in advanced BRAFV600E-mutated melanoma:

Updated survival results from a phase III randomised, open-label, multicentre trial. European journal of cancer, 47 (88).

- McArthur, G., Hauschild, A., Robert, C., et al. 2012. Efficacy of vemurafenib in BRAFV600K mutationpositive melanoma disease-results from the phase 3 clinical study BRIM3. Pigment Cell and Melanoma Research, 25 (6), 871 (89).
- McArthur, G. A., Chapman, P. B., Robert, C., et al. 2014. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. Lancet Oncol, 15, 323-32 (90).

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

(1) Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Mekinist. Stand August 2015.

(2) Gemeinsamer Bundesausschuss. Beratungsanforderung 2013-B-009, Trametinib zur Behandlung des BRAF-V600 Mutation-positiven Melanoms. Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Schreiben vom 28. April 2014.

(3) Roche Pharma AG. Fachinformation Zelboraf. Stand April 2015.

(4) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden Version 4.2 vom 22.04. 2015. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.

(5) Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association : JMLA. 2006;94(4):451-5. Epub 2006/11/04.

(6) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Rapid Report A10-05, Version 1.1 2011. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf.

(7) Aidelsburger P, Wasem, J.,. Kosten-Nutzen-Bewertungen von onkologischen Therapien. Gutachten für die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. 2008.

(8) European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man. EMA/CHMP/205/95/Rev.4. 2012.

(9) Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2009;45:228-47. Epub 12/23.

(10) Leitlinienprogramm Onkologie. Malignes Melanom. S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“. Version 1.1. AWMF-Register-Nummer: 032-024OL2013 [Zugriffsdatum: 10.07.2015]. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024l_S3_Melanom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2013-02.pdf.

(11) Davies MA, Liu P, McIntyre S, Kim KB, Papadopoulos N, Hwu WJ, et al. Prognostic factors for survival in melanoma patients with brain metastases. Cancer. 2011;117(8):1687-96. Epub 2010/10/21.

(12) Sloan A, Nock, CJ., Einstein, DB.,. Diagnosis and Treatment of Melanoma Brain Metastasis: A Literature Review. Cancer Control. 2009;16 (3):248-55.

(13) Siu TL, Huang S. Cerebral metastases from malignant melanoma: current treatment strategies, advances in novel therapeutics and future directions. Cancers. 2010;2:364-75. Epub 01/01.

(14) Steinbach J, Vordermark D, Gutzmer R. ZNS-Metastasen - eine interdisziplinäre Herausforderung. Oncology Research and Treatment. 2013;36(suppl 4):2-6.

(15) Brandberg Y, Bolund C, Sigurdardottir V, Sjödén P-O, Sullivan M. Anxiety and depressive symptoms at different stages of malignant melanoma. Psycho-Oncology. 1992;1:71-8.

(16) Kasparian NA, McLoone JK, Butow PN. Psychological responses and coping strategies among patients with malignant melanoma: a systematic review of the literature. Archives of dermatology. 2009;145:1415-27. Epub 12/23.

(17) Sigurdardottir V, Bolund C, Brandberg Y, Sullivan M. The impact of generalized malignant melanoma on quality of life evaluated by the EORTC questionnaire technique. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 1993;2:193-203. Epub 06/01.

(18) Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik BuEeV. Kommentar zum IQWiG-Bericht A10-05 "Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie". 2011.

(19) Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß § 35a SGB V - Vemurafenib. 2012. Verfügbar unter: https://hautkrebs.files.wordpress.com/2012/07/stellungnahme_ado_iqwig_vemurafenib_final.pdf.

(20) Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß § 35a SGB V - Dabrafenib. 2013. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2827/2014-04-03_AM-RL-XII_Dabrafenib_2013-10-01-D-076_ZD.pdf.

(21) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Öffentliche Antwort der DGHO auf den offenen Brief des IQWiG vom 21.03. 2013. Verfügbar unter: http://www.dgho.de/informationen/nachrichten/130325_Antwort-Vorstand-DGHO-an-IQWiG-wg-Offenen-Brief.pdf.

(22) Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa). vfa-Beitrag zur G-BA Diskussionsrunde "Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel". 2010.

(23) European Medicines Agency. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. EMA/768937/2012. 2012.

(24) Enzmann H, Broich K. [Cancer: Is it really so different? Particularities of oncologic drugs from the perspective of the pharmaceutical regulatory agency]. Zeitschrift fur Evidenz, Fortbildung und Qualitat im Gesundheitswesen. 2013;107(2):120-8. Epub 2013/05/15. Krebs - alles ganz anders? Besonderheiten onkologischer Arzneimittel aus Sicht der Arzneimittelzulassung.

(25) Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Spatz A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline--Update 2012. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2012;48:2375-90. Epub 09/18.

(26) Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. The oncologist. 2008;13 Suppl 2:19-21. Epub 06/17.

(27) Bedikian AY, Johnson MM, Warneke CL, Papadopoulos NE, Kim KB, Hwu WJ, et al. Does complete response to systemic therapy in patients with stage IV melanoma translate into long-term survival? Melanoma research. 2011;21:84-90. Epub 11/26.

(28) Cormier JN, Davidson L, Xing Y, Webster K, Cella D. Measuring quality of life in patients with melanoma: development of the FACT-melanoma subscale. The journal of supportive oncology. 2005;3:139-45. Epub 03/31.

(29) Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. JNatlCancer Inst. 1993;85:365-76.

(30) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 203. Dabrafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2013 Dec 23. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A13-35_Dabrafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

(31) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 209. Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2014 Mar 13. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-413/2014-03-13_A13-44_Ipilimumab-neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

(32) Korn EL, Liu PY, Lee SJ, Chapman JA, Niedzwiecki D, Suman VJ, et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008;26:527-34. Epub 02/01.

(33) Manola J, Atkins M, Ibrahim J, Kirkwood J. Prognostic factors in metastatic melanoma: a pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2000;18:3782-93. Epub 11/15.

(34) Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. JClinOncol. 1998;16:139-44.

(35) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 130. Ipilimumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2012 Apr 27. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-108/2011-08-01-D-014_Ipilimumab_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf.

(36) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 151. Crizotinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2013 Feb 13. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-168/2013-02-13_A12-15_Crizotinib_Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a%20SGB%20V.pdf.

(37) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 200. Regorafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2013 Dec 19. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-386/2013-12-19_A13-37_Regorafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

(38) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 206. Afatinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2014 Feb 13. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-403/2014-02-13_A13-41_Afatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

(39) Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Crizotinib. 2013 May 2. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1704/2013-05-02_AM-RL-XII_Crizotinib_BAnz.pdf.

(40) Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Afatinib. 2014 May 8. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1983/2014-05-08_AM-RL-XII_Afatinib_2013-11-15-D-082_BAnz.pdf.

(41) Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Annals of medicine. 2001;33:337-43. Epub 08/09.

(42) Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. PharmacoEconomics. 2007;25:365-84. Epub 05/10.

(43) Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vemurafenib. 2012 Sep 6. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1560/2012-09-06_AM-RL-XII_Vemurafenib_BAnz.pdf.

(44) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 133. Vemurafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2012 Jun 13.

Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-117/2012-03-15-D-029_Vemurafenib_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf.

(45) Welsh SJ, Corrie PG. Management of BRAF and MEK inhibitor toxicities in patients with metastatic melanoma. Therapeutic advances in medical oncology. 2015;7:122-36. Epub 03/11.

(46) Mavropoulos JC, Wang TS. Managing the skin toxicities from new melanoma drugs. Current treatment options in oncology. 2014;15:281-301. Epub 05/29.

(47) Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. The New England journal of medicine. 2011;364(26):2507-16. Epub 2011/06/07.

(48) Larkin J, Del Vecchio M, Ascierto PA, Krajsova I, Schachter J, Neyns B, et al. Vemurafenib in patients with BRAF(V600) mutated metastatic melanoma: an open-label, multicentre, safety study. Lancet Oncol. 2014;15:436-44. Epub 03/04.

(49) Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, Gonzalez R, Pavlick AC, Weber JS, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. The New England journal of medicine. 2012;366:707-14. Epub 02/24.

(50) Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. New England journal of medicine. 2012;367(2):107-14.

(51) Kim KB, Kefford R, Pavlick AC, Infante JR, Ribas A, Sosman JA, et al. Phase II study of the MEK1/MEK2 inhibitor Trametinib in patients with metastatic BRAF-mutant cutaneous melanoma previously treated with or without a BRAF inhibitor. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2013;31:482-9. Epub 12/19.

(52) Hospira Deutschland GmbH. Fachinformation Paclitaxel. Stand Dezember 2014. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.

(53) Lipomed. Fachinformation Dacarbazin. Stand April 2010. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.

(54) medac. Fachinformation Detimedac. Stand März 2015. Verfügbar unter: www.fachinfo.de.

(55) Latimer N, Bell, H., Abrams, K.,. Adjusting for treatment crossover in the METRIC clinical trial – Stage 2 final analysis results. 2014.

(56) Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health technology assessment (Winchester, England). 2005;9(26):1-134, iii-iv. Epub 2005/07/15.

(57) Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. JClinEpidemiol. 1997;50(6):683-91.

(58) ClinicalTrials.gov. NCT01245062 - Titel: GSK1120212 vs Chemotherapy in Advanced or Metastatic BRAF V600E/K Mutation-positive Melanoma [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01245062.

(59) EUCTR. 2010-022838-85 - Titel: MEK114267, A Phase III randomized, open-label study comparing GSK1120212 to chemotherapy in subjects with advanced or metastatic BRAF V600E/K mutation-positive melanoma [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022838-85.

(60) ICTRP. EUCTR2010-022838-85-DE - Titel: A study of GSK1120212 compared with chemotherapy in patients with BRAF mutation positive advanced or metastatic melanoma [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022838-85-DE.

(61) ICTRP. NCT01245062 - Titel: GSK1120212 vs Chemotherapy in Advanced or Metastatic BRAF V600E/K Mutation-positive Melanoma [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01245062.

(62) GlaxoSmithKline. Clinical Study Report. MEK114267, a Phase III randomized, open-label study comparing GSK1120212 to chemotherapy in subjects with advanced or metastatic BRAF V600E/K mutation-positive melanoma. 2012.

(63) Abrams KR, Latimer N, Amonkar M, Stapelkamp C, Casey M. Adjusting for treatment crossover in the METRIC metastatic melanoma (MM) trial for trametinib: Preliminary analysis. Journal of clinical oncology. 2013;31(15 SUPPL. 1):CONFERENCE START: 2013 May 31 CONFERENCE END: Jun 4.

(64) Bell H, Latimer N, Amonkar M, Casey M. Adjusting for treatment crossover in a trametinib metastatic melanoma RCT: Identifying the appropriate method. Value in health. 2014;17(7):A577.

(65) Robert C, Flaherty KT, Hersey P, Nathan PD, Garbe C, Milhem MM, et al. METRIC phase III study: Efficacy of trametinib (T), a potent and selective MEK inhibitor (MEKi), in progression-free survival (PFS) and overall survival (OS), compared with chemotherapy (C) in patients (pts) with BRAFV600E/K mutant advanced or metastatic melanoma (MM). Journal of Clinical Oncology. 2012;1).

(66) Schadendorf D, Amonkar MM, Milhem M, Grotzinger K, Demidov LV, Rutkowski P, et al. Functional and symptom impact of trametinib versus chemotherapy in BRAF V600E advanced or metastatic melanoma: quality-of-life analyses of the METRIC study. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2014;25(3):700-6.

(67) Schadendorf D, Milhem M, Demidov LV, Rutkowski P, Garbe C, Dummer R, et al. Trametinib (T) vs chemotherapy (C) in patients with BRAF V600E+ metastatic melanoma (MM): Quality of life (QOL) analysis. Pigment Cell and Melanoma Research. 2013;26 (1):154.

(68) Bedikian AY, Millward M, Pehamberger H, Conry R, Gore M, Trefzer U, et al. Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: the Oblimersen Melanoma Study Group. JClinOncol. 2006;24(29):4738-45.

(69) Hersh E, Del Vecchio M, Brown M, Kefford R, Loquai C, Testori A. Phase 3, randomized, open-label, multicenter trial of nab-paclitaxel (nab-P) vs dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with metastatic malignant melanoma (MMM) (Abstract). Pigment Cell Melanoma Res. 2012;25:863.

(70) Kefford RF, Clingan PR, Brady B, Ballmer A, Morganti A, Hersey P. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of high-dose bosentan in patients with stage IV metastatic melanoma receiving first-line dacarbazine chemotherapy. MolCancer. 2010;9:69.

(71) McDermott DF, Sosman JA, Gonzalez R, Hodi FS, Linette GP, Richards J, et al. Double-blind randomized phase II study of the combination of sorafenib and dacarbazine in patients with advanced melanoma: a report from the 11715 Study Group. JClinOncol. 2008;26(13):2178-85.

(72) Patel PM, Suciu S, Mortier L, Kruit WH, Robert C, Schadendorf D, et al. Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: final results of a randomised phase III study (EORTC 18032). EurJCancer. 2011;47(10):1476-83.

(73) Zhang J, Chen, H., He, K., Tang, S., Justice, R., Keegan, P., Pazdur, R., Sridhara, R.,. Evaluation of Blinded Independent Central Review of Tumor Progression in Oncology Clinical Trials: A Meta-analysis. Therapeutic Innovation & Regulatory Science. 2012;47 (2):167-74.

(74) Morden JP, Lambert PC, Latimer N, Abrams KR, Wailoo AJ. Assessing methods for dealing with treatment switching in randomised controlled trials: a simulation study. BMC medical research methodology. 2011;11:4. Epub 2011/01/13.

(75) Berry G, Kitchin RM, Mock PA. A comparison of two simple hazard ratio estimators based on the logrank test. Stat Med. 1991;10(5):749-55. Epub 1991/05/01.

(76) Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ipilimumab. 2012 Aug 2. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1542/2012-08-02_AM-RL-XII_Ipilimumab_BAnz.pdf.

(77) Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse

über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Enzalutamid. 2014 Feb 20. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1933/2014-02-20_AM-RL-XII_Enzalutamid_2013-09-01-D-073_BAnz.pdf.

(78) Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Trastuzumab Emtansin. 2014 Jun 19. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2008/2014-06-19_AM-RL-XII_Trastuzumab-Emtansin_2014-01-01-D-084_BAnz.pdf.

(79) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 169. Vandetanib - Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2013 Jun 13. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-244/2013-06-13_D-059_Vandetanib_5b_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf

(80) ClinicalTrials.gov. NCT01006980 - Titel: A Study of RO5185426 in Comparison With Dacarbazine in Previously Untreated Patients With Metastatic Melanoma (BRIM 3) [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01006980.

(81) PharmNet.Bund. 2009-012293-12 - Titel: BRIM 3: A Randomized, Open-label, Controlled, Multicenter, Phase III Study in Previously untreated Patients with Unresectable Stage IIIC or Stage IV Melanoma with V600E BRAF mutation Receiving Vemurafenib (RO5185426) or Dacarbazine [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=4&docId=9&_changebranch=true.

(82) EUCTR. 2009-012293-12 - Titel: BRIM 3: A Randomized, Open-label, Controlled, Multicenter, Phase III Study in Previously untreated Patients with Unresectable Stage IIIC or Stage IV Melanoma with V600E BRAF mutation Receiving Vemurafenib (RO5185426) or Dacarbazine [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012293-12.

(83) ICTRP. EUCTR2009-012293-12-NL - Titel: BRIM 3: A Randomized, Open-label, Controlled, Multicenter, Phase III Study in Previously untreated Patients with Unresectable Stage IIIC or Stage IV Melanoma with V600E BRAF mutation Receiving Vemurafenib (RO5185426) or Dacarbazine. - BRIM 3 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012293-12-NL.

(84) Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Vemurafenib (Zelboraf®). Modul 4A. Stand: 02.09. 2013. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-374/2013-09-02_Modul4A_Vemurafenib.pdf.

(85) Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Larkin JMG, Haanen J, Ribas A, et al. Updated overall survival (OS) results for BRIM-3, a phase III randomized, open-label,

multicenter trial comparing BRAF inhibitor vemurafenib (vem) with dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with BRAFV600E-mutated melanoma. Journal of clinical oncology. 2012;30(15 SUPPL. 1):CONFERENCE START: 2012 Jun 1 CONFERENCE END: Jun 5.

(86) Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Larkin JMG, Haanen JBAG, Ribas A, et al. Phase III randomized, open-label, multicenter trial (BRIM3) comparing BRAF inhibitor vemurafenib with dacarbazine (DTIC) in patients with V600EBRAF-mutated melanoma. Journal of Clinical Oncology. 2011;1).

(87) Hauschild A, McArthur GA, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Vemurafenib improves overall survival compared to dacarbazine in advanced BRAFV600E-mutated melanoma: An update from the phase III randomized, open-label, multicenter BRIM3 trial. Pigment cell & melanoma research. 2011;24(5):1021.

(88) McArthur G, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Lee RJ, et al. Vemurafenib improves overall survival compared to dacarbazine in advanced BRAFV600E-mutated melanoma: Updated survival results from a phase III randomised, open-label, multicentre trial. European journal of cancer. 2011;47(14).

(89) McArthur G, Hauschild A, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Ribas A, et al. Efficacy of vemurafenib in BRAFV600K mutationpositive melanoma disease-results from the phase 3 clinical study BRIM3. Pigment Cell and Melanoma Research. 2012;25 (6):871.

(90) McArthur GA, Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Dummer R, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. Lancet Oncol. 2014;15(3):323-32.

(91) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 210. Addendum zum Auftrag A13-35 (Dabrafenib): 2014 Mar 14. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A14-10_Addendum-zum-Auftrag-A13-35_Dabrafenib.pdf.

(92) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Onkopedia Leitlinien Melanom. Stand Oktober 2014. Verfügbar unter: https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/melanom.

(93) Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2012;380:358-65. Epub 06/28.

(94) Dossett LA, Kudchadkar RR, Zager JS. BRAF and MEK inhibition in melanoma. Expert opinion on drug safety. 2015;14:559-70. Epub 02/05.

(95) Spagnolo F, Ghiorzo P, Queirolo P. Overcoming resistance to BRAF inhibition in BRAF-mutated metastatic melanoma. Oncotarget. 2014;5:10206-21. Epub 10/27.

(96) Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. An update on BREAK-3, a phase III, randomized trial: Dabrafenib (DAB) versus dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF V600E-positive mutation metastatic melanoma (MM). Kongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO). 2013.

(97) Shi H, Hugo W, Kong X, Hong A, Koya RC, Moriceau G, et al. Acquired resistance and clonal evolution in melanoma during BRAF inhibitor therapy. Cancer discovery. 2013;4:80-93. Epub 11/23.

(98) Solit DB, Rosen N. Resistance to BRAF inhibition in melanomas. The New England journal of medicine. 2011;364:772-4. Epub 02/25.

(99) Van Allen EM, Wagle N, Sucker A, Treacy DJ, Johannessen CM, Goetz EM, et al. The genetic landscape of clinical resistance to RAF inhibition in metastatic melanoma. Cancer discovery. 2014;4:94-109. Epub 11/23.

(100) Hatzivassiliou G, Song K, Yen I, Brandhuber BJ, Anderson DJ, Alvarado R, et al. RAF inhibitors prime wild-type RAF to activate the MAPK pathway and enhance growth. Nature. 2010;464:431-5. Epub 02/05.

(101) Poulikakos PI, Zhang C, Bollag G, Shokat KM, Rosen N. RAF inhibitors transactivate RAF dimers and ERK signalling in cells with wild-type BRAF. Nature. 2010;464:427-30. Epub 02/25.

(102) Robert C, Arnault JP, Mateus C. RAF inhibition and induction of cutaneous squamous cell carcinoma. Current opinion in oncology. 2011;23:177-82. Epub 12/31.

(103) 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. The New England journal of medicine. 2012;366:207-15. Epub 01/20.

(104) GlaxoSmithKline. MEK114267: A Phase III randomized, open-label study comparing GSK1120212 to chemotherapy in subjects with advanced or metastatic BRAF V600E/K mutation-positive melanoma. Zusatzanalysen.

(105) Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Ruxolitinib. 2012 Dec 17. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-141/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf.

(106) Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Pomalidomid. 2013 Dec 2. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-364/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf.

(107) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 173. Colestilan - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2013 Jun 27. Verfügbar

unter: https://www.iqwig.de/download/A13-15_Colestilan_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50") und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[17]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

[17] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)" sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Folgenden sind die Suchstrategien für Abschnitt 4.3.1.1.2 „Studien aus der bibliographischen Literaturrecherche“ dokumentiert.

Tabelle 4-73 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE nach Trametinib

Datenbankname	Ovid MEDLINE® In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE® Daily, Ovid MEDLINE® and Ovid OLDMEDLINE®	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.07.2015	
Zeitsegment	1946 bis heute (15.07.2015) (keine Einschränkung)	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (5) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	(trametinib* or mekinist* or "jtp 74057" or jtp-74057 or jtp-74057* or "gsk 1120212" or gsk 1120212 or gsk1120212).mp.	251
2	33E86K87QN.rn.	104
3	1 or 2	251
4	exp melanoma/	78580
5	(melanom* or melanocarcinoma* or melanomalignom* or naevocarcinom* or nevocarcinom* or melanomatos* or melanoblastom* or melanocytoblastom* or "pigmentary cancer").mp.	104428
6	4 or 5	104547
7	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	674729
8	3 and 6	174
9	7 and 8	20

Tabelle 4-74 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in Embase nach Trametinib

Datenbankname	Embase Classic+Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.07.2015	
Zeitsegment	1947 bis 14.07.2015 (keine Einschränkung)	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (5) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp trametinib/	1089
2	(trametinib* or mekinist* or "jtp 74057" or jtp-74057 or jtp-74057* or "gsk 1120212" or gsk 1120212 or gsk1120212).mp.	1189
3	33E86K87QN.rn.	0
4	1 or 2 or 3	1189

5	exp melanoma/	118308
6	(melanom* or melanocarcinoma* or melanomalignom* or naevocarcinom* or nevocarcinom* or melanomatos* or melanoblastom* or melanocytoblastom* or "pigmentary cancer").mp.	149695
7	5 or 6	150135
8	4 and 7	811
9	random:.tw. or placebo:.mp. or double-blind:.tw.	1242108
10	8 and 9	122

Tabelle 4-75 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche im Cochrane Central Register of Controlled Trials nach Trametinib

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.07.2015	
Zeitsegment	1991 bis Juni 2015 (keine Einschränkung)	
Suchfilter	keine	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	(trametinib* or mekinist* or "jtp 74057" or jtp-74057 or jtp-74057* or "gsk 1120212" or gsk 1120212 or gsk1120212).mp.	17
2	[33E86K87QN.rn.]	0
3	1 or 2	17
4	exp melanoma/	942
5	(melanom* or melanocarcinoma* or melanomalignom* or naevocarcinom* or nevocarcinom* or melanomatos* or melanoblastom* or melanocytoblastom* or "pigmentary cancer").mp.	2064
6	4 or 5	2065
7	3 and 6	13

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Im Folgenden sind die Suchstrategien für Abschnitt 4.3.2.1.1 „Studien für indirekte Vergleiche“ dokumentiert.

Tabelle 4-76 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE nach der zVT (Vemurafenib)

Datenbankname	Ovid MEDLINE® In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE® Daily, Ovid MEDLINE® and Ovid OLDMEDLINE®	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.07.2015	
Zeitsegment	1946 bis heute (15.07.2015) (keine Einschränkung)	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (5) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	(vemurafenib or Zelboraf or PLX 4032 or PLX4032 or RG 7204 or RG7204 or RO 5184526 or RO5184526).mp.	1111
2	exp melanoma/	78580
3	(melanom* or melanocarcinoma* or melanomalignom* or naevocarcinom* or nevocarcinom* or melanomatos* or melanoblastom* or melanocytoblastom* or "pigmentary cancer").mp.	104428
4	2 or 3	104547
5	1 and 4	935
6	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	674729
7	5 and 6	52

Tabelle 4-77: Bibliographische Literaturrecherche in Embase nach der zVT (Vemurafenib)

Datenbankname	Embase Classic+Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.07.2015	
Zeitsegment	1947 bis 14.07.2015 (keine Einschränkung)	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (5) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	(vemurafenib or Zelboraf or PLX 4032 or PLX4032 or RG 7204 or RG7204 or RO 5184526 or RO5184526).mp.	3740
2	exp melanoma/	118308
3	(melanom* or melanocarcinoma* or melanomalignom* or naevocarcinom* or nevocarcinom* or melanomatos* or melanoblastom* or melanocytoblastom* or "pigmentary cancer").mp.	149695
4	2 or 3	150135
5	1 and 4	3004
6	random:.tw. or placebo:.mp. or double-blind:.tw.	1242108
7	5 and 6	277

Tabelle 4-78 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche im Cochrane Central Register of Controlled Trials nach der zVT (Vemurafenib)

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.07.2015	
Zeitsegment	1991 bis Juni 2015 (keine Einschränkung)	
Suchfilter	keine	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	(vemurafenib or Zelboraf or PLX 4032 or PLX4032 or RG 7204 or RG7204 or RO 5184526 or RO5184526).mp.	24
2	exp melanoma/	942
3	(melanom* or melanocarcinoma* or melanomalignom* or naevocarcinom* or nevocarcinom* or melanomatos* or melanoblastom* or melanocytoblastom* or "pigmentary cancer").mp.	2064
4	2 or 3	2065
5	1 and 4	23

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Folgenden sind die Suchstrategien für Abschnitt 4.3.1.1.3 „Studien aus der Suche in Studienregistern“ dokumentiert.

Tabelle 4-79 (Anhang): Suche im Studienregister ClinicalTrials.gov

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	24.07.2015
Suchstrategie	melanoma OR melanom* OR melanocarcinoma OR melanomalignom* OR naevocarcinom* OR nevocarcinom* OR melanomatos* OR melanoblastom* OR melanocytoblastom* OR "pigmentary cancer" [Conditions] trametinib OR mekinist OR jtp 74057 OR jtp-74057 OR gsk 1120212 OR gsk1120212 [Intervention] All Studies, all phases
Treffer	45

Tabelle 4-80 (Anhang): Suche im Studienregister PharmNet.Bund

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	24.07.2015
Suchstrategie	?Trametinib? ODER ?Mekinist? jeweils in [Active Substance] UND ?Melanom? in [Medical Condition] [no restricitions]
Treffer	6

Tabelle 4-81 (Anhang): Suche im Studienregister EU Clinical Trials Register

Studienregister	EUCTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	24.07.2015
Suchstrategie	(melanom OR melanoma OR melanocarcinoma OR melanomalignoma OR naevocarcinoma OR nevocarcinoma OR melanomatosis OR melanoblastoma OR melanocytoblastoma) AND (trametinib OR mekinist OR jtp 74057 OR jtp-74057 OR gsk 1120212 OR gsk1120212) [all phases]
Treffer	20

Tabelle 4-82 (Anhang): Suche im Studienregister der WHO (ICTRP)

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	24.07.2015
Suchstrategie	melanom OR melanoma OR melanocarcinoma OR melanomalignoma OR naevocarcinoma OR nevocarcinoma OR melanomatosis OR melanoblastoma OR melanocytoblastoma [Condition] trametinib OR mekinist OR jtp 74057 OR jtp-74057 OR gsk 1120212 OR gsk1120212 [Intervention] ALL [Recruitment status]
Treffer	52

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Im Folgenden sind die Suchstrategien für Abschnitt 4.3.2.1.1.3 „Studien aus der Suche in Studienregistern“ dokumentiert.

Tabelle 4-83 (Anhang): Suche im Studienregister ClinicalTrials.gov

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	24.07.2015
Suchstrategie	melanoma OR melanom* OR melanocarcinoma OR melanomalignom* OR naevocarcinom* OR nevocarcinom* OR melanomatos* OR melanoblastom* OR melanocytoblastom* OR "pigmentary cancer" [Conditions] Vemurafenib OR Zelboraf OR PLX4032 OR PLX 4032 OR RO5185426 OR RG7204 [Intervention] All Studies, all phases
Treffer	73

Tabelle 4-84 (Anhang): Suche im Studienregister PharmNet.Bund

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	24.07.2015
Suchstrategie	?Vemurafenib? ODER ?Zelboraf? jeweils in [Active Substance] UND ?Melanom? in [Medical Condition] [no restrictions]
Treffer	9

Tabelle 4-85 (Anhang): Suche im Studienregister EU Clinical Trials Register

Studienregister	EUCTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	24.07.2015
Suchstrategie	(melanom OR melanoma OR melanocarcinoma OR melanomalignoma OR naevocarcinoma OR nevocarcinoma OR melanomatosis OR melanoblastoma OR melanocytoblastoma) AND (Vemurafenib OR Zelboraf OR PLX4032 OR PLX 4032 OR RO5185426 OR RG7204) [all phases]
Treffer	21

Tabelle 4-86 (Anhang): Suche im Studienregister der WHO (ICTRP)

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	24.07.2015
Suchstrategie	melanom OR melanoma OR melanocarcinoma OR melanomalignoma OR naevocarcinoma OR nevocarcinoma OR melanomatosis OR melanoblastoma OR melanocytoblastoma [Condition] Vemurafenib OR Zelboraf OR PLX4032 OR PLX 4032 OR RO5185426 OR RG7204 [Intervention] ALL [Recruitment Status] [all phases]
Treffer	78

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-87 schlüsselt zunächst zur besseren Übersicht die Trefferzahlen der einzelnen Register nach ein- und ausgeschlossenen Treffer auf; Tabelle 4-88 gibt Auskunft über die ausgeschlossenen Treffer sowie den jeweiligen Ausschlussgrund.

Tabelle 4-87 (Anhang): Überblick über die Trefferzahlen der Suche nach RCT mit dem zbAM

Register	**Trefferzahl Anhang 4-B1**	**Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D1**	**Eingeschlossene Registereinträge**
ClinicalTrials.gov	45	44 (# 1-44)	1
PharmNet.Bund	6	6 (# 45-50)	-
EU-CTR	20	19 (# 51-69)	1
ICTRP	52	50 (#70-119)	2
Summe	**123**	**119**	**4**

Tabelle 4-88 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	**Studien-ID**	**Zitat**	**Ausschlussgrund**
ClinicalTrials.gov			
1	NCT00687622	Open-label Study to Investigate the Safety, PK, and Pharmacodynamics of GSK1120212 in Subjects With Solid Tumors or Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00687622	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
2	NCT01037127	Study to Determine the Effectiveness of GSK1120212 in BRAF Mutation-positive Melanoma Previously Treated With or Without a BRAF Inhibitor. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01037127	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
3	NCT01072175	Investigate Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of GSK2118436 & GSK1120212. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01072175	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
4	NCT01138085	Safety, Pharmacokinetics (PK) of AKT and MEK Combination. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01138085	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
5	NCT01328106	Efficacy and Safety Study of GSK1120212, a MEK Inhibitor, in Subjects With Uveal Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01328106	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
6	NCT01584648	A Study Comparing Trametinib and Dabrafenib Combination Therapy to Dabrafenib Monotherapy in Subjects With BRAF-mutant Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01584648	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
7	NCT01597908	Dabrafenib Plus Trametinib vs Vemurafenib Alone in Unresectable or Metastatic BRAF V600E/K Cutaneous Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01597908	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
8	NCT01619774	An Open-Label Phase II Study of the Combination of GSK2118436 and GSK1120212 in Patients With Metastatic Melanoma Which is Refractory or Resistant to BRAF Inhibitor. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01619774	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
9	NCT01682083	A Study of the BRAF Inhibitor Dabrafenib in Combination With the MEK Inhibitor Trametinib in the Adjuvant Treatment of High-risk BRAF V600 Mutation-positive Melanoma After Surgical Resection.. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01682083	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
10	NCT01701037	Dabrafenib Alone and in Combination With Trametinib Before Surgery in Treating Patients With Locally or Regionally Advanced Melanoma That Can Be Removed By Surgery. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01701037	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
11	NCT01726738	LCCC 1128: Open Label Phase II Trial of the BRAF Inhibitor (Dabrafenib) and the MEK Inhibitor (Trametinib) in Unresectable Stage III and Stage IV BRAF Mutant Melanoma; Correlation of Resistance With the Kinome and Functional Mutations. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01726738	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
12	NCT01767454	Study of Dabrafenib +/- Trametinib in Combination With Ipilimumab for V600E/K Mutation Positive Metastatic or Unresectable Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01767454	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
13	NCT01902173	GSK2141795, Dabrafenib, and Trametinib in Treating Patients With Stage IIIC-IV Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01902173	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
14	NCT01928940	Japan PhI/II of GSK2118436 and GSK1120212 Combination in Subjects With BRAF V600E/K Mutation Positive Advanced Solid Tumors (Phase I Part) or Cutaneous Melanoma (Phase II Part). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01928940	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
15	NCT01940809	Ipilimumab With or Without Dabrafenib, and/or Trametinib in Treating Patients With Melanoma That Is Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01940809	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
16	NCT01941927	Trametinib With GSK2141795 in BRAF Wild-type Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01941927	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
17	NCT01972347	Neoadjuvant Dabrafenib + Trametinib for AJCC Stage IIIB-C BRAF V600 Mutation Positive Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01972347	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
18	NCT01978236	Dabrafenib/Trametinib, BRAF or BRAF AND MEK Pre-op With BRAF and MEK Post-op, Phase IIB, Melanoma With Brain Mets,Biomarkers and Metabolites. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01978236	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
19	NCT01979523	Trametinib With or Without GSK2141795 in Treating Patients With Metastatic Uveal Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01979523	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
20	NCT01989585	Dabrafenib, Trametinib, and Navitoclax in Treating Patients With Solid Tumors That Are Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01989585	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
21	NCT02027961	Phase 1 Safety and Tolerability of MEDI4736 in Combination With Dabrafenib and Trametinib or With Trametinib Alone. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02027961	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
22	NCT02039947	Study to Evaluate Treatment of Dabrafenib Plus Trametinib in Subjects With BRAF Mutation-Positive Melanoma That Has Metastasized to the Brain. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02039947	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
23	NCT02065063	A Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Anti-Cancer Activity of Trametinib in Combination With Palbociclib in Subjects With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02065063	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
24	NCT02083354	Study to Investigate the Objective Response Rate of Dabrafenib in Combination With Trametinib in Subjects With BRAF V600 E/K Mutation-Positive Acral Lentiginous Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02083354	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
25	NCT02087254	Study for the Evaluation Dabrafenib (Tafinlar) and Trametinib (Mekinist) Plus DNE3 in Patients With Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02087254	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
26	NCT02097225	Hsp90 Inhibitor AT13387, Dabrafenib, and Trametinib in Treating Patients With Recurrent Melanoma or Solid Tumors That Are Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02097225	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
27	NCT02110355	A Phase 1b/2a Study Evaluating AMG 232 in Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02110355	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
28	NCT02130466	A Study of the Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Trametinib and Dabrafenib in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-022/KEYNOTE-022). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02130466	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
29	NCT02138292	A Phase 1B Clinical Trial of Trametinib Plus Digoxin in Patients With Unresectable or Metastatic BRAF Wild-type Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02138292	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
30	NCT02143050	Study of Dabrafenib, Trametinib and Metformin for Melanoma Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02143050	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
31	NCT02196181	Dabrafenib and Trametinib in Treating Patients With Stage III-IV BRAF Mutant Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02196181	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
32	NCT02224781	Dabrafenib and Trametinib Followed by Ipilimumab and Nivolumab or Ipilimumab and Nivolumab Followed by Dabrafenib and Trametinib in Treating Patients With Stage III-IV BRAFV600 Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02224781	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
33	NCT02231775	Combi-Neo Study for Stage IIIB-C and Oligometastatic Stage IV Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02231775	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
34	NCT02257424	The BAMM Trial: BRAF, Autophagy and MEK Inhibition in Metastatic Melanoma: A Phase I/2 Trial of Dabrafenib, Trametinib and Hydroxychloroquine in Patients With Advanced BRAF Mutant Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02257424	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
35	NCT02296112	Trametinib in Treating Patients With Advanced Melanoma With BRAF Non-V600 Mutations. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02296112	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
36	NCT02296996	Dabrafenib and Trametinib for BRAF-inhibitor Pretreated Patients. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02296996	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
37	NCT02300935	Study of Trametinib and Nab-paclitaxel in Patients With Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02300935	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
38	NCT02314143	Phase II Biomarker Study Comparing the Combination of BRAF Inhibitor Dabrafenib With MEK Inhibitor Trametinib Versus the Combination After Monotherapy With Dabrafenib or Trametinib. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02314143	Ausschlusskriterium A1 erfüllt
39	NCT02357732	Study of the Anti-PD-1 Antibody Nivolumab in Combination With Dabrafenib and/or Trametinib. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02357732	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
40	NCT02392871	Radiotherapy & Combi in Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392871	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
41	NCT02410863	Biopsy- and Biology-driven Optimization of Targeted Therapy in Subjects With Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02410863	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
42	NCT02416232	Access Study of Trametinib for Subjects With Advanced Unresectable (Stage IIIc) or Distant Metastatic (Stage IV) BRAF V600E/K Mutation Positive Cutaneous Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02416232	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
43	NCT02439411	Retrospective Analysis of Dabrafenib +/- Trametinib Compassionate Use Experience in Spain. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02439411	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
44	NCT02447939	Pharmacokinetics of Repeat Oral Doses of Dabrafenib and the Combination of Dabrafenib and Trametinib in Chinese Subjects With Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02447939	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
PharmNet.Bund			
45	2011-002545-35	A randomised phase 2 study of paclitaxel with or without GSK1120212 or pazopanib in advanced wt BRAF melanoma - Eine randomisierte Phase-II-Studie zum Vergleich von Paclitaxel mit oder ohne GSK1120212 oder Pazopanib bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom und mit BRAF „wildtyp"- Gen. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
46	2011-006087-49	A Phase III, randomized, double-blinded study comparing the combination of the BRAF inhibitor, dabrafenib and the MEK inhibitor, trametinib to dabrafenib and placebo as first-line therapy in subjects with unresectable (Stage IIIC) or metastatic (Stage IV) BRAF V600E/K mutation-positive cutaneous melanoma. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
47	2011-006088-23	A phase III, randomised, open-label study comparing the combination of the BRAF inhibitor, dabrafenib and the MEK inhibitor, trametinib to the BRAF inhibitor vemurafenib in subjects with unresectable (stage IIIc) or metastatic (stage IV) BRAF V600E/K mutation positive cutaneous melanoma. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
48	2012-001266-15	COMBI-AD: A phase III randomized double blind study of dabrafenib (GSK2118436) in COMBInation with trametinib (GSK1120212) versus two placebos in the ADjuvant treatment of high-risk BRAF V600 mutation-positive melanoma after surgical resection.. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
49	2012-005569-10	Biopsy- and biology-driven optimization of targeted therapy of metastatic melanoma in BRAF inhibitor non-pretreated and pretreated subjects with advanced, non-resectable (Stage IIIC) or metastatic (Stage IV) BRAF V600E/K mutation-positive melanoma. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
50	2013-003452-21	BRF117277: A Phase II, Open-Label, Multicentre Study of Dabrafenib plus Trametinib in Subjects with BRAF Mutation-Positive Melanoma that has Metastasized to the Brain. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
EU Clinical Trials Register			
51	2005-005186-10	A Randomized, Double-blind, Multicenter, Placebo-controlled Study of Adjuvant Lapatinib in Women with Early-Stage ErbB2 Overexpressing Breast Cancer. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005186-10	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
52	2008-002447-16	A double-blind, randomized, placebo-controlled Phase III study to assess the efficacy of recMAGE-A3 + AS15 ASCI as adjuvant therapy in patients with MAGE-A3 positive resected stage III melanoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002447-16	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
53	2009-015297-36	A Phase II (BRF113710) single-arm, open-label study of GSK2118436 in previously treated BRAF mutant metastatic melanoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015297-36	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
54	2009-015298-11	A Phase III randomized, open-label study comparing GSK2118436 to DTIC in previously untreated subjects with BRAF mutation positive advanced (Stage III) or metastatic (Stage IV) melanoma.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015298-11	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
55	2010-023015-33	MEK114375: A Rollover Study to Provide Continued Treatment with GSK1120212 to Subjects with Solid Tumors and Leukemia. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023015-33	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
56	2010-023837-45	BRF113929: A Phase II Open-Label, Two-Cohort, Multicentre Study of GSK2118436 as a Single Agent in Treatment Naïve and Previously Treated Subjects with BRAF Mutation-Positive Metastatic Melanoma to.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023837-45	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
57	2011-002545-35	A randomised phase 2 study of paclitaxel with or without GSK1120212 in advanced wt BRAF melanoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002545-35	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
58	2011-004901-25	An Open-Label, Two-Period, Randomized, Crossover Study to Assess the Relative Bioavailability of GSK1120212 Tablet Formulation and the GSK1120212 Pediatric Oral Solution Formulation Following Si.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004901-25	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
59	2011-005002-30	Phase II Lap/Epi: Phase II evaluation of the combination of epirubicin and lapatinib in Her-2 positive, Topoisomerase II alpha positive, metastatic breast cancer.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005002-30	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
60	2011-006087-49	A Phase III, randomized, double-blinded study comparing the combination of the BRAF inhibitor, dabrafenib and the MEK inhibitor, trametinib to dabrafenib and placebo as first-line therapy in subjec.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006087-49	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
61	2011-006088-23	A phase III, randomised, open-label study comparing the combination of the BRAF inhibitor, dabrafenib and the MEK inhibitor, trametinib to the BRAF inhibitor vemurafenib in subjects with unresectab.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006088-23	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
62	2012-001266-15	COMBI-AD: A phase III randomized double blind study of dabrafenib (GSK2118436) in COMBInation with trametinib (GSK1120212) versus two placebos in the ADjuvant treatment of high-risk BRAF V600 muta.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001266-15	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
63	2012-005569-10	Biopsy- and biology-driven optimization of targeted therapy of metastatic melanoma in BRAF inhibitor non-pretreated and pretreated subjects with advanced, non-resectable (Stage IIIC) or metastati.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005569-10	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
64	2013-001699-39	A phase I, first time in human, open-label, dose escalation study to investigate the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of anti-HER3 monoclonal antibody GSK2849330 in subjects with adva.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001699-39	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
65	2013-001705-87	A Phase II, Open-label, Study in Subjects with BRAF V600E Mutated Rare Cancers with Several Histologies to Investigate the Clinical Efficacy and Safety of the Combination Therapy of Dabrafenib and .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001705-87	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
66	2013-002616-28	Cytoreductive treatment of dabrafenib combined with trametinib to allow complete surgical resection in patients with BRAF mutated, prior unresectable stage III or IV melanoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002616-28	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
67	2013-003452-21	BRF117277: A Phase II, Open-Label, Multicentre Study of Dabrafenib plus Trametinib in Subjects with BRAF Mutation-Positive Melanoma that has Metastasized to the Brain.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003452-21	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
68	2013-004966-33	A phase II clinical trial on the combination of dabrafenib and trametinib for BRAF-inhibitor pretreated patients with advanced BRAF V600 mutant melanoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004966-33	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
69	2014-005149-40	An open label non randomized access study of Trametinib for patients with advanced unresectable (stage IIIc) or distant metastatic (stage IV) BRAF V600E/K mutation positive cutaneous melanoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005149-40	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
ICTRP			
70	ACTRN12613000737730	An open label, single centre, phase II pilot study of neoadjuvant dabrafenib + trametinib in patients with resectable AJCC Stage IIIB-C BRAF V600 mutation positive melanoma. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000737730	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
71	ACTRN12615000292572	An open-label, single-arm, phase I/II, multicentre study to evaluate the safety and efficacy of the combination of dabrafenib, trametinib and palliative radiotherapy in patients with unresectable (stage IIIc) and metastatic (stage IV) BRAF V600E/K mutation-positive cutaneous melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000292572	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
72	EUCTR2010-023015-33-GB	Provide Continued Treatment with GSK1120212 to Subjects with Solid Tumors or Leukemia. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023015-33-GB	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
73	EUCTR2011-002545-35-GB	A randomised phase 2 study of paclitaxel with or without GSK1120212 in advanced wt BRAF melanoma - Paclitaxel +/- GSK1120212 in Melanoma. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002545-35-GB	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
74	EUCTR2011-004901-25-Outside-EU/EEA	A study to compare the tablet and oral solution formulations of GSK1120212 in cancer patients. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004901-25-Outside-EU/EEA	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
75	EUCTR2011-006087-49-SE	A study to test two investigational drugs, dabrafenib and trametinib, for treating melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-006087-49-SE	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
76	EUCTR2011-006088-23-SE	A study to test two investigational drugs, dabrafenib and trametinib, in combination together for treating a specific type of melanoma compared to another drug, vemurafenib that is approved for treatingthe same type of melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-006088-23-SE	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
77	EUCTR2012-001266-15-BE	A study of the BRAF inhibitor dabrafenib in combination with the MEK inhibitor trametinib compared to two placebos (inactive drugs) in the treatment of BRAF V600E/K mutation-positive melanoma after surgery. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001266-15-BE	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
78	EUCTR2012-005569-10-DE	Therapy with BRAF-inhibitor in patients with metastatic melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005569-10-DE	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
79	EUCTR2013-001705-87-IT	A Study to test the combination of two new drugs for nine rare cancer types. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001705-87-IT	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
80	EUCTR2013-002616-28-NL	A trial with patients who have a tumor that is too big to resect via operation, to treat them with systemic treatment to downsize the tumor, so that after 8 weeks the tumor can be resected and the patient is cured. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002616-28-NL	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
81	EUCTR2013-003452-21-ES	Open-Labeled Study of Dabrafenib plus Trametinib in Subjects with BRAF Mutation-Positive Melanoma that has Metastasized to the Brain. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003452-21-ES	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
82	EUCTR2013-004966-33-BE	A phase II clinical trial on the combination of dabrafenib and trametinib for BRAF-inhibitor pretreated patients with advanced BRAF V600 mutant melanoma. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004966-33-BE	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
83	NCT01328106	Efficacy and Safety Study of GSK1120212, a MEK Inhibitor, in Subjects With Uveal Melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01328106	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
84	NCT01584648	A Study Comparing Trametinib and Dabrafenib Combination Therapy to Dabrafenib Monotherapy in Subjects With BRAF-mutant Melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01584648	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
85	NCT01597908	Dabrafenib Plus Trametinib vs Vemurafenib Alone in Unresectable or Metastatic BRAF V600E/K Cutaneous Melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01597908	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
86	NCT01619774	An Open-Label Phase II Study of the Combination of GSK2118436 and GSK1120212 in Patients With Metastatic Melanoma Which is Refractory or Resistant to BRAF Inhibitor. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01619774	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
87	NCT01682083	A Study of the BRAF Inhibitor Dabrafenib in Combination With the MEK Inhibitor Trametinib in the Adjuvant Treatment of High-risk BRAF V600 Mutation-positive Melanoma After Surgical Resection. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01682083	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
88	NCT01701037	Dabrafenib Alone and in Combination With Trametinib Before Surgery in Treating Patients With Locally or Regionally Advanced Melanoma That Can Be Removed By Surgery. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01701037	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
89	NCT01726738	LCCC 1128: Open Label Phase II Trial of the BRAF Inhibitor (Dabrafenib) and the MEK Inhibitor (Trametinib) in Unresectable Stage III and Stage IV BRAF Mutant Melanoma; Correlation of Resistance With the Kinome and Functional Mutations. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01726738	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
90	NCT01902173	GSK2141795, Dabrafenib, and Trametinib in Treating Patients With Stage IIIC-IV Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01902173	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
91	NCT01940809	Ipilimumab With or Without Dabrafenib, and/or Trametinib in Treating Patients With Melanoma That is Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01940809	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
92	NCT01941927	Trametinib With GSK2141795 in BRAF Wild-type Melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01941927	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
93	NCT01972347	Neoadjuvant Dabrafenib + Trametinib for AJCC Stage IIIB-C BRAF V600 Mutation Positive Melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01972347	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
94	NCT01978236	Dabrafenib/Trametinib, BRAF or BRAF AND MEK Pre-op With BRAF and MEK Post-op, Phase IIB, Melanoma With Brain Mets,Biomarkers and Metabolites. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01978236	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
95	NCT01979523	Trametinib With or Without GSK2141795 in Treating Patients With Metastatic Uveal Melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01979523	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
96	NCT01989585	Dabrafenib, Trametinib, and Navitoclax in Treating Patients With Solid Tumors That Are Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01989585	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
97	NCT02027961	Phase 1 Safety and Tolerability of MEDI4736 in Combination With Dabrafenib and Trametinib or With Trametinib Alone. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02027961	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
98	NCT02039947	Study to Evaluate Treatment of Dabrafenib Plus Trametinib in Subjects With BRAF Mutation-Positive Melanoma That Has Metastasized to the Brain. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02039947	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
99	NCT02087254	Study for the Evaluation Dabrafenib (Tafinlar) and Trametinib (Mekinist) Plus DNE3 in Patients With Metastatic Melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02087254	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
100	NCT02097225	Hsp90 Inhibitor AT13387, Dabrafenib, and Trametinib in Treating Patients With Recurrent Melanoma or Solid Tumors That Are Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02097225	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
101	NCT02110355	A Phase 1b/2a Study Evaluating AMG 232 in Metastatic Melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02110355	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
102	NCT02130466	A Study of the Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Trametinib and Dabrafenib in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-022/KEYNOTE-022). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02130466	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
103	NCT02138292	A Phase 1B Clinical Trial of Trametinib Plus Digoxin in Patients With Unresectable or Metastatic BRAF Wild-type Melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02138292	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
104	NCT02143050	Study of Dabrafenib, Trametinib and Metformin for Melanoma Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02143050	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
105	NCT02196181	Dabrafenib and Trametinib in Treating Patients With Stage III-IV BRAF Mutant Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02196181	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
106	NCT02224781	Dabrafenib and Trametinib Followed by Ipilimumab and Nivolumab or Ipilimumab and Nivolumab Followed by Dabrafenib and Trametinib in Treating Patients With Stage III-IV BRAFV600 Melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02224781	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
107	NCT02231775	Combi-Neo Study for Stage IIIB-C and Oligometastatic Stage IV Melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02231775	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
108	NCT02257424	The BAMM Trial: BRAF, Autophagy and MEK Inhibition in Metastatic Melanoma: A Phase I/2 Trial of Dabrafenib, Trametinib and Hydroxychloroquine in Patients With Advanced BRAF Mutant Melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02257424	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
109	NCT02296112	Trametinib in Treating Patients With Advanced Melanoma With BRAF Non-V600 Mutations. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02296112	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
110	NCT02296996	Dabrafenib and Trametinib for BRAF-inhibitor Pretreated Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02296996	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
111	NCT02300935	Study of Trametinib and Nab-paclitaxel in Patients With Melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02300935	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
112	NCT02314143	Phase II Biomarker Study Comparing the Combination of BRAF Inhibitor Dabrafenib With MEK Inhibitor Trametinib Versus the Combination After Monotherapy With Dabrafenib or Trametinib. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02314143	Ausschlusskriterium A1
113	NCT02357732	Study of the Anti-PD-1 Antibody Nivolumab in Combination With Dabrafenib and/or Trametinib. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02357732	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
114	NCT02392871	Radiotherapy & Combi in Metastatic Melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02392871	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
115	NCT02410863	Biopsy- and Biology-driven Optimization of Targeted Therapy in Subjects With Advanced Melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02410863	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
116	NCT02416232	Access Study of Trametinib for Subjects With Advanced Unresectable (Stage IIIc) or Distant Metastatic (Stage IV) BRAF V600E/K Mutation Positive Cutaneous Melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02416232	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
117	NCT02439411	Retrospective Analysis of Dabrafenib +/- Trametinib Compassionate Use Experience in Spain. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02439411	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
118	NCT02447939	Pharmacokinetics of Repeat Oral Doses of Dabrafenib and the Combination of Dabrafenib and Trametinib in Chinese Subjects With Melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02447939	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
119	NTR4654	Trial with melanoma patients who are treated with dabrafenib and trametinib to make the tumor smaller, so it can be surgically removed. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR4654	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-89 schlüsselt zunächst zur besseren Übersicht die Trefferzahlen der einzelnen Register nach ein- und ausgeschlossenen Treffern auf. Tabelle 4-90 gibt Auskunft über die ausgeschlossenen Treffer sowie den jeweiligen Ausschlussgrund.

Tabelle 4-89: Überblick über die Trefferzahlen der Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Register	Trefferzahl Anhang 4-B2	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D2	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	73	72 (#1-72)	1
PharmNet.Bund	9	8 (#73-80)	1
EU-CTR	21	20 (#81-100)	1
ICTRP	78	77 (#101-177)	1
Summe	**181**	**177**	**4**

Tabelle 4-90 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus der Studienregistersuche nach nach RCT für indirekte Vergleiche

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	NCT00405587	Safety Study of PLX4032 in Patients With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00405587	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
2	NCT00949702	A Study of Vemurafenib in Previously Treated Patients With Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00949702	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
3	NCT01001299	A Pharmacokinetic Study of RO5185426 in Combination With a Drug Cocktail in Patients With Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01001299	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
4	NCT01107418	A Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Study of RO5185426 in Previously Treated Patients With Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01107418	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
5	NCT01164891	A Pharmacokinetic and Metabolism Study of 14C-labeled RO5185426 on Patients With Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01164891	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
6	NCT01248936	A Study of RO5185426 in Patients With Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2012 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01248936	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
7	NCT01253564	A Study of RO5185426 in Previously Treated Melanoma Patients With Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01253564	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
8	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. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01264380	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
9	NCT01271803	A Study of Vemurafenib And GDC-0973 in Patients With BRAF-Mutation Positive Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01271803	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
10	NCT01307397	A Study of RO5185426 in Patients With Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01307397	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
11	NCT01378975	A Study of Vemurafenib in Metastatic Melanoma Patients With Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01378975	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
12	NCT01400451	Ph I Ipilimumab Vemurafenib Combo in Patients With v-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1 (BRAF). ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01400451	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
13	NCT01474551	Vemurafenib (R05185426) in Poor Performance Status Patients With Unresectable Locally Advanced or Metastatic Melanoma Harboring a V600E/K Mutation. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01474551	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
14	NCT01495988	Trial of Vemurafenib/Cobimetinib With or Without Bevacizumab in Patients With Stage IV BRAFV600 Mutant Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01495988	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
15	NCT01512251	BKM120 Combined With Vemurafenib (PLX4032) in BRAFV600E/K Mutant Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01512251	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
16	NCT01519323	BRIM-P: A Study of Vemurafenib in Pediatric Patients With Stage IIIC or Stage IV Melanoma Harboring BRAFV600 Mutations. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01519323	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
17	NCT01519427	Selumetinib and Akt Inhibitor MK2206 in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma Who Failed Prior Therapy With Vemurafenib or Dabrafenib. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01519427	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
18	NCT01585415	Vemurafenib and White Blood Cell Therapy for Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01585415	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
19	NCT01586195	Study Of Zelboraf (Vemurafenib) in Patients With Locally-Advanced, Unresectable, Stage IIIc Or Metastatic Melanoma and Activating Exon 15 BRAF Mutations Other Than V600E. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01586195	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
20	NCT01596140	Vemurafenib in Combination With Everolimus or Temsirolimus With Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01596140	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
21	NCT01597908	Dabrafenib Plus Trametinib vs Vemurafenib Alone in Unresectable or Metastatic BRAF V600E/K Cutaneous Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01597908	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
22	NCT01603212	Systemic Therapy With Interferon, Interleukin-2 and BRAF Inhibitor. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01603212	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
23	NCT01611675	Leflunomide+Vemurafenib in V600 Mutant Met. Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01611675	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
24	NCT01616199	Study of PX-866 and Vemurafenib in Patients With Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01616199	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
25	NCT01638676	A Phase I/II Trial of Vemurafenib and Metformin to Melanoma Patients. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01638676	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
26	NCT01656642	A Phase 1b Study of MPDL3280A (an Engineered Anti-PDL1 Antibody) in Combination With Vemurafenib (Zelboraf®) or Vemurafenib Plus Cobimetinib in Patients With Previously Untreated BRAFV600-Mutation Positive Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01656642	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
27	NCT01657591	Study of XL888 With Vemurafenib for Patients With Unresectable BRAF Mutated Stage III/IV Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01657591	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
28	NCT01659151	Vemurafenib With Lymphodepletion Plus Adoptive Cell Transfer & High Dose IL-2 Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01659151	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
29	NCT01667419	BRIM8: A Study of Vemurafenib Adjuvant Therapy in Patients With Resected Cutaneous BRAF Mutant Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01667419	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
30	NCT01673737	A Phase I/Ib Trial for the Evaluation of SAR260301 in Monotherapy or in Combination With Vemurafenib in Patients With Various Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01673737	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
31	NCT01673854	Phase II Safety Study of Vemurafenib Followed by Ipilimumab in Subjects With V600 BRAF Mutated Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01673854	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
32	NCT01683188	HD IL-2 + Vemurafenib in Patients With BRAF Mutation Positive Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01683188	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
33	NCT01689519	coBRIM: A Phase 3 Study Comparing GDC-0973 (Cobimetinib), a MEK Inhibitor, in Combination With Vemurafenib vs Vemurafenib Alone in Patients With Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01689519	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
34	NCT01754376	Combined BRAF-Targeted Therapy & Immunotherapy for Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01754376	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
35	NCT01765543	A Pharmacokinetics Study to Investigate the Effect of Rifampin on Vemurafenib in Patients With BRAFV600 Mutation-Positive Metastatic Malignancy. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01765543	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
36	NCT01765556	A Pharmacokinetics Study to Investigate the Effect of Ketoconazole on Vemurafenib in Patients With BRAFV600 Mutation-Positive Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01765556	Ausschlusskriterium A1 erfüllt
37	NCT01765569	A Pharmacokinetics Study to Investigate the Effect of Vemurafenib on Digoxin in Patients With BRAFV600 Mutation-Positive Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01765569	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
38	NCT01781026	Phase 2 Study of Neoadjuvant Vemurafenib in Melanoma Patients With Untreated Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01781026	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
39	NCT01813214	The Effects of Vemurafenib on Immunity in Patients With Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01813214	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
40	NCT01826448	A Phase 1b Open Label, Dose Escalation Study of PLX3397 in Combination With Vemurafenib in V600-mutated BRAF Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01826448	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
41	NCT01835184	Cabozantinib-S-Malate and Vemurafenib in Treating Patients With Solid Tumors or Melanoma That is Metastatic or That Cannot Be Removed By Surgery. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01835184	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
42	NCT01841463	Study of an Oral Cdk Inhibitor Administered With an Oral BRAF Inhibitor in Patients With Advanced or Inoperable Malignant Melanoma With BRAF Mutation. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01841463	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
43	NCT01843738	Radiation Use During Vemurafenib Treatment. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01843738	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
44	NCT01844674	A Study on the Effect of Vemurafenib on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Tizanidine in Patients With BRAFV600 Mutation-Positive Metastatic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01844674	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
45	NCT01849666	A Study of the Effect of Vemurafenib on the Pharmacokinetics of Phenprocoumon in Patients With BRAFV600 Mutation-Positive Metastatic Malignancy. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01849666	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
46	NCT01851824	A Study of the Effect of Vemurafenib on the Pharmacokinetics of Acenocoumarol in Patients With BRAFV600 Mutation-Positive Metastatic Malignancy. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01851824	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
47	NCT01876641	Treatment of a Resistant Disease Using Decitabine Combined With Vemurafenib. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01876641	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
48	NCT01897116	A Phase I Trial of Vemurafenib and Hydroxychloroquine in Patients With Advanced BRAF Mutant Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01897116	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
49	NCT01898585	An Open-Label Study of Zelboraf (Vemurafenib) in Patients With Braf V600 Mutation Positive Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01898585	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
50	NCT01909453	Study Comparing Combination of LGX818 Plus MEK162 Versus Vemurafenib and LGX818 Monotherapy in BRAF Mutant Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01909453	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
51	NCT01910181	A Study of Zelboraf (Vemurafenib) in Chinese Patients With BRAFV600 Mutation-Positive Unresectable or Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01910181	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
52	NCT01942993	The Effects of Treatment With Vemurafenib on the Immune System in Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01942993	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
53	NCT01943422	Safety and Efficacy Study of Vemurafenib and High-dose Interferon Alfa-2b in Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01943422	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
54	NCT01959633	Study of the Combination Vemurafenib Plus PEG-interferon in Advanced Melanoma Patients Harboring the V600BRAF Mutation. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01959633	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
55	NCT01983124	Vemurafenib + Fotemustine to Treat Advanced Melanoma Patients With V600BRAF Mutation Recurred While on Vemurafenib. ClinicalTrials.gov. 2013 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01983124	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
56	NCT01990248	An Observational Safety Study in Zelboraf (Vemurafenib)-Treated Patients With BRAF-V600 Mutation-Positive Unresectable or Metastatic Melanoma (ZeSS). ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01990248	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
57	NCT02036086	Study of Neo-adjuvant Use of Vemurafenib Plus Cobimetinib for BRAF Mutant Melanoma With Palpable Lymph Node Metastases. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02036086	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
58	NCT02050321	A Phase II Study of Vemurafenib Combined With Acitretin in Patients With Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02050321	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
59	NCT02052193	Evaluation of Photosensitivity in Dabrafenib or Vemurafenib Treated Metastatic Melanoma Patients - a Phase IIa/IIb Study. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02052193	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
60	NCT02068079	A Pilot Study of Trientine With Vemurafenib for the Treatment BRAF Mutated Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02068079	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
61	NCT02077114	Vaccination With Peptides in Combination With Either Ipilimumab or Vemurafenib for the Treatment of Unresectable Stage III or IV Malignant Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02077114	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
62	NCT02095652	Study for the Evaluation of Vemurafenib (Zelboraf®) and Ipilimumab (Yervoy®) in Combination With DNE3 Therapy to Patients With Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02095652	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
63	NCT02145910	Vemurafenib Combined With Whole Brain Radiation Therapy or Radiosurgery in Patients With BRAF Mutation-Positive Melanoma and Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02145910	Ausschlusskriterium A1 erfüllt
64	NCT02202200	Phase I-II Study With Tumor Molecular Pharmacodynamic (MPD) Evaluation and Pharmacokinetics of PD-0332991 in Patients Suffering Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02202200	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
65	NCT02230306	Phase II Study of Cobimetinib in Combination With Vemurafenib in Active Melanoma Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02230306	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
66	NCT02303951	Neoadjuvant Vemurafenib + Cobimetinib in Melanoma: NEO-VC. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02303951	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
67	NCT02354690	Vemurafenib and TIL Therapy for Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02354690	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
68	NCT02382549	A Clinical Trial to Evaluate a Helper Peptide Vaccine Plus Vemurafenib in Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02382549	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
69	NCT02414750	Vemurafenib Plus Cobimetinib in Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02414750	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
70	NCT02427893	Trial of Vemurafenib and Cobimetinib in Patients With Advanced BRAFV600 Mutant Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02427893	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
71	NCT02439268	The Safety and Efficacy Study of Vemurafenib (CT) Compared With Vemurafenib (Zelbolaf®) in Advanced Patients Harboring the V600 BRAF Mutation. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02439268	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
72	NCT02441465	Bioavailability Study of Vemurafenib in Patients With BRAF^V600 Mutation-Positive Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02441465	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
PharmNet.Bund			
73	2010-023526-21	An open-label, multicenter study to assess the safety of RO5185426 in patients with metastatic melanoma. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
74	2011-000874-67	An open-label, multicenter, single-arm, Phase I dose-escalation with efficacy tail extension study of vemurafenib (RO5185426) in pediatric patients with surgically incurable and unresectable Stage IIIC or Stage IV melanoma harboring BRAFV600 mutations. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
75	2011-000954-46	An open-label, single-arm, phase II, multicenter study to evaluatethe efficacy of vemurafenib in metastatic melanoma patients with brain metastases. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
76	2011-004011-24	A PHASE III, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF VEMURAFENIB (RO5185426) ADJUVANT THERAPY IN PATIENTS WITH SURGICALLY RESECTED, CUTANEOUS BRAF-MUTANT MELANOMA AT HIGH RISK FOR RECURRENCE. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
77	2011-004426-10	An open-label, phase II study of vemurafenib in patients with BRAF V600 mutation-positive cancers. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
78	2011-006088-23	A phase III, randomised, open-label study comparing the combination of the BRAF inhibitor, dabrafenib and the MEK inhibitor, trametinib to the BRAF inhibitor vemurafenib in subjects with unresectable (stage IIIc) or metastatic (stage IV) BRAF V600E/K mutation positive cutaneous melanoma. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
79	2012-003008-11	A PHASE III, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF VEMURAFENIB VERSUS VEMURAFENIB PLUS GDC-0973 IN PREVIOUSLY UNTREATEDBRAFV600-MUTATION POSITIVE PATIENTS WITH UNRESECTABLE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC MELANOMA. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
80	2012-003144-80	AN OPEN-LABEL, EXTENSION (ROLLOVER) STUDY OF VEMURAFENIB IN PATIENTS WITH BRAFV600 MUTATION-POSITIVE MALIGNANCIES PREVIOUSLY ENROLLED IN AN ANTECEDENT VEMURAFENIB PROTOCOL. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
EU Clinical Trials Register			
81	2010-019290-15	A Phase I/II, Open label, Dose Finding Study to Assess the Safety, Tolerability and Efficacy of IMCgp100, a Monoclonal T Cell Receptor anti-CD3 scFv Fusion Protein in Patients With Advanced Maligna.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019290-15	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
82	2010-021946-22	THE IPI – MULTIBASKET TRIAL IN ADVANCED OCULAR MELANOMA: PROSPECTIVE CLINICAL PHASE II MULTIBASKET STUDY IN OCULAR MELANOMA PATIENTS WITH ADVANCED DISEASE. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021946-22	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
83	2010-023526-21	Estudio multicéntrico, abierto, de acceso expandido, de RO5185426 en pacientes con melanoma metastásico An open-label, multicenter expanded access study of RO5185426 in patients with metastatic me.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023526-21	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
84	2011-000874-67	An open-label, multicenter, single-arm, Phase I dose-escalation with efficacy tail extension study of vemurafenib (RO5185426) in pediatric patients with surgically incurable and unresectable Stage .... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000874-67	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
85	2011-000954-46	An open-label, single-arm, phase II, multicenter study to evaluate the efficacy of vemurafenib in metastatic melanoma patients with brain metastases. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000954-46	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
86	2011-004011-24	A PHASE III, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF VEMURAFENIB (RO5185426) ADJUVANT THERAPY IN PATIENTS WITH SURGICALLY RESECTED, CUTANEOUS BRAF-MUTANT MELANOMA AT HIGH RISK FOR REC.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004011-24	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
87	2011-004426-10	An open-label, phase II study of vemurafenib in patients with BRAF V600 mutation-positive cancers. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004426-10	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
88	2011-006088-23	A phase III, randomised, open-label study comparing the combination of the BRAF inhibitor, dabrafenib and the MEK inhibitor, trametinib to the BRAF inhibitor vemurafenib in subjects with unresectab.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006088-23	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
89	2012-003008-11	A PHASE III, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF VEMURAFENIB VERSUS VEMURAFENIB PLUS GDC-0973 IN PREVIOUSLY UNTREATED BRAFV600-MUTATION POSITIVE PATIENTS WITH UNRESECTABLE LOCALLY ADVANCED O.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003008-11	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
90	2012-003030-17	Randomized, Phase II Study of MK-3475 versus Chemotherapy in Patients with Advanced Melanoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003030-17	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
91	2012-003144-80	A PHASE IV, POSTMARKETING, OPEN-LABEL, EXTENSION (ROLLOVER) STUDY OF VEMURAFENIB IN PATIENTS WITH BRAFV600 MUTATION−POSITIVE MALIGNANCIES PREVIOUSLY ENROLLED IN AN ANTECEDENT VEMURAFENIB PROTOCOL. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003144-80	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
92	2012-005569-10	Biopsy- and biology-driven optimization of targeted therapy of metastatic melanoma in BRAF inhibitor non-pretreated and pretreated subjects with advanced, non-resectable (Stage IIIC) or metastati.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005569-10	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
93	2013-000280-84	COBRA: TOL+ INTERFERON-alpha COMBINED WITH VEMURAFENIB (BRAF-mutation positive patients) OR TOL + INTERFERON- alpha (BRAF-mutation negative patients) FOR PATIENTS WITH ADVANCED MELANOMA AS 1st CHEM.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000280-84	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
94	2013-000773-71	A multicenter phase II study evaluating the efficacy and tolerability of vemurafenib in combination with Pegylated Interferon and Interleukin-2 in patients with BRAF-mutated metastatic melanoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000773-71	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
95	2013-001176-38	A Phase III randomized, 3-arm, open label, multicenter study of LGX818 plus MEK162 and LGX818 monotherapy compared with vemurafenib in patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant mela.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001176-38	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
96	2013-001546-34	Neoadjuvant treatment with the combination of vemurafenib and cobimetinib (GDC-0973) in limited metastasis of malignant melanoma (AJCC stage IIIC/IV) and integrated biomarker study: a single armed.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001546-34	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
97	2013-003730-33	Phase I-II study of the combination vemurafenib plus PEG-interferon in advanced melanoma patients harboring the V600BRAF mutation. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003730-33	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
98	2013-004966-33	A phase II clinical trial on the combination of dabrafenib and trametinib for BRAF-inhibitor pretreated patients with advanced BRAF V600 mutant melanoma. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004966-33	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
99	2014-002480-15	A Phase II, Open-Label, Multicenter Study of Vemurafenib plus Cobimetinib (GDC-0973) in Unresectable Stage IIIc or Metastatic Melanoma; Response Monitoring and Resistance Prediction with Positron E.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002480-15	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
100	2014-005277-36	A randomized Phase II study of vemurafenib plus cobimetinib continuous versus intermittent, in previously untreated BRAFV600- mutation positive patients with unresectable locally advanced or metas.... EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005277-36	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
ICTRP			
101	ACTRN12613000198729	Study of increasing doses of genetically modified GD2-specific T cells in patients with metastatic melanoma. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000198729	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
102	EUCTR2010-023526-21-ES	Estudio multicéntrico, abierto, de acceso expandido, de RO5185426 en pacientes con melanoma metastásico An open-label, multicenter expanded access study of RO5185426 in patients with metastatic melanoma. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023526-21-ES	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
103	EUCTR2011-000874-67-DE	Clinical Study To Evaluate the Recommended Dose, Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of vemurafenib (RO5185426) in Paediatric Patients 12 to 17 Years Old With BRAFV600 Mutation Positive. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000874-67-DE	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
104	EUCTR2011-000874-67-GB	Clinical Study To Evaluate the Recommended Dose, Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of vemurafenib (RO5185426) in Paediatric Patients 12 to 17 Years Old With BRAFV600 Mutation Positive. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000874-67-GB	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
105	EUCTR2011-000954-46-DE	This open-label study will assess the efficacy and safety of vemurafenib (RO5185426) in metastatic melanoma patients with untreated or treated brain metastases. Patients will receive vemurafenib (RO5185426) at a dose of 960 mg twice daily orally until disease progression or unacceptable toxicity occurs. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000954-46-DE	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
106	EUCTR2011-004011-24-GB	A Study of Vemurafenib (RO5185426) in Comparison With Placebo as Adjuvant Therapy in Previously Untreated Patients With Adequately Resected Melanoma (BRIM 8). ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004011-24-GB	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
107	EUCTR2011-004426-10-GB	An open-label, phase II study of vemurafenib in patients with BRAF V600 mutation-positive cancers. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004426-10-GB	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
108	EUCTR2011-006088-23-SE	A study to test two investigational drugs, dabrafenib and trametinib, in combination together for treating a specific type of melanoma compared to another drug, vemurafenib that is approved for treatingthe same type of melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-006088-23-SE	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
109	EUCTR2013-000280-84-FI	Treatment of patients with advanced melanoma with chemotherapy + Interferon combined with vemurafenib (BRAF-mutation positive patients) or chemotherapy +Interferon (BRAF-mutation negative patients). ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000280-84-FI	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
110	EUCTR2013-000773-71-DK	A multicenter phase II study evaluating the effect and tolerability of vemurafenib in combination with Pegylated Interferon and Interleukin-2 in patients with metastatic melanoma positive for the BRAF-mutation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000773-71-DK	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
111	EUCTR2013-001176-38-NL	A study comparing Combination of LGX818 plus MEK162 vs. vemurafenib, and LGX818 monotherapy vs. vemurafenib in BRAF mutant melanoma. ICTRP. 2013. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001176-38-NL	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
112	EUCTR2013-001546-34-AT	Neoadjuvant treatment with the combination of vemurafenib and cobimetinib (GDC-0973) in limited metastasis of malignant melanoma (AJCC stage IIIC/IV) and integrated biomarker study: a single armed phase II EADO trial. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001546-34-AT	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
113	EUCTR2014-002480-15-NL	A Multicenter Study of Vemurafenib plus Cobimetinib (GDC-0973) in Unresectable Stage IIIc or Metastatic Melanoma; Response Monitoring and Resistance Prediction with Positron Emission Tomography and Tumor Characteristics. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002480-15-NL	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
114	JPRN-UMIN000015572	A study to expand access to vemurafenib for patients with BRAFV600 mutation-positive unresectable/recurrent melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015572	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
115	NCT00405587	Safety Study of PLX4032 in Patients With Solid Tumors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00405587	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
116	NCT00949702	A Study of Vemurafenib in Previously Treated Patients With Metastatic Melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00949702	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
117	NCT01001299	A Pharmacokinetic Study of RO5185426 in Combination With a Drug Cocktail in Patients With Metastatic Melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01001299	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
118	NCT01107418	A Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Study of RO5185426 in Previously Treated Patients With Metastatic Melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01107418	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
119	NCT01164891	A Pharmacokinetic and Metabolism Study of 14C-labeled RO5185426 on Patients With Metastatic Melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01164891	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
120	NCT01248936	A Study of RO5185426 in Patients With Metastatic Melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01248936	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
121	NCT01253564	A Study of RO5185426 in Previously Treated Melanoma Patients With Brain Metastases. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01253564	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
122	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. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01264380	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
123	NCT01271803	A Study of Vemurafenib And GDC-0973 in Patients With BRAF-Mutation Positive Metastatic Melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01271803	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
124	NCT01378975	A Study of Vemurafenib in Metastatic Melanoma Patients With Brain Metastases. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01378975	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
125	NCT01400451	Ph I Ipilimumab Vemurafenib Combo in Patients With v-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1 (BRAF). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01400451	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
126	NCT01474551	Vemurafenib (R05185426) in Poor Performance Status Patients With Unresectable Locally Advanced or Metastatic Melanoma Harboring a V600E/K Mutation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01474551	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
127	NCT01495988	Trial of Vemurafenib/Cobimetinib With or Without Bevacizumab in Patients With Stage IV BRAFV600 Mutant Melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01495988	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
128	NCT01512251	BKM120 Combined With Vemurafenib (PLX4032) in BRAFV600E/K Mutant Advanced Melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01512251	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
129	NCT01585415	Vemurafenib and White Blood Cell Therapy for Advanced Melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01585415	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
130	NCT01586195	Study Of Zelboraf (Vemurafenib) in Patients With Locally-Advanced, Unresectable, Stage IIIc Or Metastatic Melanoma and Activating Exon 15 BRAF Mutations Other Than V600E. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01586195	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
131	NCT01597908	Dabrafenib Plus Trametinib vs Vemurafenib Alone in Unresectable or Metastatic BRAF V600E/K Cutaneous Melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01597908	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
132	NCT01603212	Systemic Therapy With Interferon, Interleukin-2 and BRAF Inhibitor. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01603212	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
133	NCT01611675	Leflunomide+Vemurafenib in V600 Mutant Met. Melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01611675	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
134	NCT01638676	A Phase I/II Trial of Vemurafenib and Metformin to Melanoma Patients. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01638676	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
135	NCT01656642	A Phase 1b Study of MPDL3280A (an Engineered Anti-PDL1 Antibody) in Combination With Vemurafenib (Zelboraf®) or Vemurafenib Plus Cobimetinib in Patients With Previously Untreated BRAFV600-Mutation Positive Metastatic Melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01656642	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
136	NCT01657591	Study of XL888 With Vemurafenib for Patients With Unresectable BRAF Mutated Stage III/IV Melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01657591	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
137	NCT01659151	Vemurafenib With Lymphodepletion Plus Adoptive Cell Transfer & High Dose IL-2 Metastatic Melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01659151	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
138	NCT01673854	Phase II Safety Study of Vemurafenib Followed by Ipilimumab in Subjects With V600 BRAF Mutated Advanced Melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01673854	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
139	NCT01683188	HD IL-2 + Vemurafenib in Patients With BRAF Mutation Positive Metastatic Melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01683188	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
140	NCT01689519	coBRIM: A Phase 3 Study Comparing GDC-0973 (Cobimetinib), a MEK Inhibitor, in Combination With Vemurafenib vs Vemurafenib Alone in Patients With Metastatic Melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01689519	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
141	NCT01739764	An Extension (Rollover) Study of Vemurafenib in Patients With BRAF V600 Mutation-Positive Malignancies Previously Enrolled in an Antecedent Vemurafenib Protocol. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01739764	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
142	NCT01754376	Combined BRAF-Targeted Therapy & Immunotherapy for Melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01754376	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
143	NCT01765543	A Pharmacokinetics Study to Investigate the Effect of Rifampin on Vemurafenib in Patients With BRAFV600 Mutation-Positive Metastatic Malignancy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01765543	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
144	NCT01765556	A Pharmacokinetics Study to Investigate the Effect of Ketoconazole on Vemurafenib in Patients With BRAFV600 Mutation-Positive Metastatic Melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01765556	Ausschlusskriterium A1 erfüllt
145	NCT01765569	A Pharmacokinetics Study to Investigate the Effect of Vemurafenib on Digoxin in Patients With BRAFV600 Mutation-Positive Metastatic Melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01765569	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
146	NCT01781026	Phase 2 Study of Neoadjuvant Vemurafenib in Melanoma Patients With Untreated Brain Metastases. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01781026	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
147	NCT01813214	The Effects of Vemurafenib on Immunity in Patients With Melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01813214	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
148	NCT01826448	A Phase 1b Open Label, Dose Escalation Study of PLX3397 in Combination With Vemurafenib in V600-mutated BRAF Melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01826448	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
149	NCT01835184	Cabozantinib-S-Malate and Vemurafenib in Treating Patients With Solid Tumors or Melanoma That is Metastatic or That Cannot Be Removed By Surgery. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01835184	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
150	NCT01841463	Study of an Oral Cdk Inhibitor Administered With an Oral BRAF Inhibitor in Patients With Advanced or Inoperable Malignant Melanoma With BRAF Mutation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01841463	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
151	NCT01843738	Radiation Use During Vemurafenib Treatment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01843738	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
152	NCT01844674	A Study on the Effect of Vemurafenib on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Tizanidine in Patients With BRAFV600 Mutation-Positive Metastatic Malignancies. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01844674	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
153	NCT01849666	A Study of the Effect of Vemurafenib on the Pharmacokinetics of Phenprocoumon in Patients With BRAFV600 Mutation-Positive Metastatic Malignancy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01849666	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
154	NCT01851824	A Study of the Effect of Vemurafenib on the Pharmacokinetics of Acenocoumarol in Patients With BRAFV600 Mutation-Positive Metastatic Malignancy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01851824	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
155	NCT01876641	Treatment of a Resistant Disease Using Decitabine Combined With Vemurafenib. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01876641	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
156	NCT01897116	A Phase I Trial of Vemurafenib and Hydroxychloroquine in Patients With Advanced BRAF Mutant Melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01897116	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
157	NCT01898585	An Open-Label Study of Zelboraf (Vemurafenib) in Patients With Braf V600 Mutation Positive Metastatic Melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01898585	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
158	NCT01910181	A Study of Zelboraf (Vemurafenib) in Chinese Patients With BRAFV600 Mutation-Positive Unresectable or Metastatic Melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01910181	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
159	NCT01942993	The Effects of Treatment With Vemurafenib on the Immune System in Advanced Melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01942993	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
160	NCT01943422	Safety and Efficacy Study of Vemurafenib and High-dose Interferon Alfa-2b in Melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01943422	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
161	NCT01959633	Study of the Combination Vemurafenib Plus PEG-interferon in Advanced Melanoma Patients Harboring the V600BRAF Mutation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01959633	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
162	NCT01983124	Vemurafenib + Fotemustine to Treat Advanced Melanoma Patients With V600BRAF Mutation Recurred While on Vemurafenib. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01983124	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
163	NCT02036086	Study of Neo-adjuvant Use of Vemurafenib Plus Cobimetinib for BRAF Mutant Melanoma With Palpable Lymph Node Metastases. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02036086	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
164	NCT02042040	Vemurafenib:Radiation Use During Vemurafenib Treatment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02042040	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
165	NCT02050321	A Phase II Study of Vemurafenib Combined With Acitretin in Patients With Advanced Melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02050321	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
166	NCT02052193	Evaluation of Photosensitivity in Dabrafenib or Vemurafenib Treated Metastatic Melanoma Patients - a Phase IIa/IIb Study. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02052193	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
167	NCT02068079	A Pilot Study of Trientine With Vemurafenib for the Treatment BRAF Mutated Metastatic Melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02068079	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
168	NCT02095652	Study for the Evaluation of Vemurafenib (Zelboraf®) and Ipilimumab (Yervoy®) in Combination With DNE3 Therapy to Patients With Metastatic Melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02095652	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
169	NCT02145910	Vemurafenib Combined With Whole Brain Radiation Therapy or Radiosurgery in Patients With BRAF Mutation-Positive Melanoma and Brain Metastases. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02145910	Ausschlusskriterium A1 erfüllt
170	NCT02230306	Phase II Study of Cobimetinib in Combination With Vemurafenib in Active Melanoma Brain Metastases. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02230306	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
171	NCT02303951	Neoadjuvant Vemurafenib + Cobimetinib in Melanoma: NEO-VC. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02303951	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
172	NCT02354690	Vemurafenib and TIL Therapy for Metastatic Melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02354690	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
173	NCT02382549	A Clinical Trial to Evaluate a Helper Peptide Vaccine Plus Vemurafenib in Melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02382549	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
174	NCT02414750	Vemurafenib Plus Cobimetinib in Metastatic Melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02414750	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
175	NCT02427893	Trial of Vemurafenib and Cobimetinib in Patients With Advanced BRAFV600 Mutant Melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02427893	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
176	NCT02439268	The Safety and Efficacy Study of Vemurafenib (CT) Compared With Vemurafenib (Zelbolaf®) in Advanced Patients Harboring the V600 BRAF Mutation. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02439268	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
177	NCT02441465	Bioavailability Study of Vemurafenib in Patients With BRAF^V600 Mutation-Positive Malignancies. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 24.07.2015]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02441465	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-91 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 4-91 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-91 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MEK114267 (METRIC)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Trametinib (GSK1120212) versus Chemotherapie (Dacarbazin oder Paclitaxel) bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem BRAF-V600E/K-Mutation positivem Melanom **Primäre Fragestellung** Nachweis der Überlegenheit von Trametinib (GSK1120212) versus Chemotherapie (Dacarbazin oder Paclitaxel) bezüglich des primären Studienendpunktes progressionsfreies Überleben bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem BRAF-V600E-Mutation-positivem Melanom ohne frühere Hirnmetastasen (primäre Studienpopulation zur Untersuchung der Wirksamkeit) **Sekundäre Fragestellungen** Charakterisierung des progressionsfreien Überlebens in einer Subgruppe der primären Wirksamkeitspopulation ohne Chemotherapie-Vortherapie zur Behandlung eines fortgeschrittenen oder metastasierten Melanoms und einer Subgruppe mit Chemotherapie-Vortherapie zur Behandlung eines fortgeschrittenen oder metastasierten Melanoms. Charakterisierung der Gesamtansprechrate und der Dauer des Ansprechens bei Patienten mit BRAF-V600E-Mutation-positivem Melanom, unabhängig von einer Chemotherapie-Vorbehandlung oder Vorgeschichte mit Hirnmetastasen. Charakterisierung der Gesamtansprechrate und der Dauer des Ansprechens in Patienten mit BRAF-V600K-Mutation positivem Melanom, unabhängig von einer Chemotherapie-Vorbehandlung oder Vorgeschichte mit Hirnmetastasen. Weitere Charakterisierung der Wirksamkeit in der primären Wirksamkeitspopulation bezüglich der Endpunkte Gesamtüberleben, Gesamtansprechrate und Dauer des Ansprechens. Weitere Charakterisierung der Wirksamkeit in der gesamten Studienpopulation bezüglich der Endpunkte progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben, Gesamtansprechrate und Dauer des Ansprechens. Charakterisierung der Wirksamkeit in der Cross-over-Studienpopulation bezüglich der Endpunkte progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechrate und Dauer des Ansprechens. Untersuchung der Sicherheit von Trametinib in Patienten mit metastasiertem Melanom.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Explorative Endpunkte Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Trametinib-Behandlung versus Behandlung mit Chemotherapie. Pharmakokinetik und Pharmakodynamik. Verschiedene translationale Zielsetzungen. **BRAF-Assay-Validierung** Bestimmung der Übereinstimmungsrate zwischen dem ASPCR-Assay zum Nachweis von BRAF-Mutationen zum Studieneinschluss und dem Companion Diagnostic Assay mit Ziel einer Zulassung durch die regulatorischen Behörden.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, offene, parallele multizentrische, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Trametinib versus Chemotherapie (Dacarbazin oder Paclitaxel) In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit histologisch bestätigtem fortgeschrittenem oder metastasiertem (Stadium IIIC oder Stadium IV) BRAF-V600E/K-Mutation-positivem Melanom. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten ohne Chemotherapie-Vorbehandlung oder mit maximal einer Chemotherapie-Vorbehandlung gegen ein fortgeschrittenes oder metastasiertes Melanom. 2:1 Randomisierung in die parallelen Behandlungsarme mit Trametinib (2 mg QD, oral) und Dacarbazin (1.000 mg/m2, iv, alle drei Wochen) oder Paclitaxel (175 mg/m2, iv, alle drei Wochen). Die Entscheidung für eine der beiden Vergleichstherapien oblag dem Prüfarzt. Voraussetzung war, dass der Patient in der Vergangenheit die gewählte Studienmedikation noch nicht erhalten hatte. Die Verabreichung der Studienmedikation erfolgte bis zur Krankheitsprogression, Tod oder Beendigung der Studie. Patienten mit Krankheitsprogression unter der Chemotherapie-Behandlung (Dacarbazin oder Paclitaxel) erhielten die Möglichkeit zur Fortsetzung der Behandlung mit Trametinib (Cross-over-Behandlung). Die Dokumentation von Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten wurde in der Cross-over-Population fortgesetzt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Im Fall einer bestätigten Krankheitsprogression unter der Behandlung mit Dacarbazin/Paclitaxel bestand für die Patienten die Möglichkeit eines Cross-overs vom Dacarbazin/Paclitaxel-Behandlungsarm in den Trametinib-Behandlungsarm, sofern die präspezifizierten Einschlusskriterien erfüllt waren. Um mögliche Verzerrungen durch das offene Design der Studie zu minimieren, wurde ein Verblindungsplan für das Datenmanagement (Data Management Study Blinding Plan) umgesetzt. Das Studienteam verblieb für die Analyse der Wirksamkeitsdaten verblindet. Jede durchgeführte Analyse unter Beteiligung des Studienteams erfolgte unter Anwendung von zufällig generierten Patientenidentifikationsnummern, um eine mögliche Identifizierung der Patienten zu verhindern. Ein zusätzlicher Review der Wirksamkeit von Trametinib und Dacarbazin/Paclitaxel durch unabhängige Experten wurde verblindet durchgeführt.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das Studienprotokoll wurde insgesamt siebenmal geändert. Folgende wesentliche Änderungen ergaben sich: **Amendment 01 vom 19. Oktober 2010** − Änderung des primären Endpunktes zu progressionsfreiem Überleben (PFS). Ergänzung einer Trametinib-Cross-over-Phase des Chemotherapie-Behandlungsarmes auf Grundlage einer Empfehlung der Zulassungsbehörde. − Verschiedene Anpassungen der augenärztlichen Untersuchungen in der Studie unter Berücksichtigung der augenärztlichen Praxis in verschiedenen Ländern, inklusive: o Nichtberücksichtigung einer Perimetrie als Ausschlusskriterium. o Änderung der Einstufung von Konsultationen bei Retinaspezialisten von „erforderlich“ zu „empfohlen“, sofern verfügbar, sowie Änderungen der Anforderungen an Aufnahmen des Augenhintergrundes. o Empfehlung zur vollständigen Durchführung von diagnostischen Untersuchungen, in Übereinstimmung mit länderspezifischen Standards, bei Patienten mit Verdacht auf einen retinalen Venenverschluss oder eine schwere zentrale Retinopathie − Änderung der Einschlusskriterien und Erlaubnis einer Vorbehandlung mit Ipilimumab in der adjuvanten Behandlungssituation, um die Zielpopulation zu vergrößern. − Änderung der Ausschlusskriterien und Erlaubnis,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten mit früheren Hirnmetastasen in die Studie aufnehmen zu können, sofern spezielle Bedingungen erfüllt sind. – Ergänzung um eine Zeit und Ereignistabelle für die Cross-over Studienergänzung. – Kleinere administrative Änderungen und Verbesserungen der Rechtschreibung. Korrektur der EudraCT-Nummer. **Amendment 02 vom 2. Mai 2012** – Modifikation der Kriterien für die Randomisierung und die Cross-over-Studienphase. Änderung der Dauer der Empfängnisverhütung, modifizierte Anforderungen an die Tumorgewebeproben für die BRAF-Mutationsbestimmung und Berücksichtigung der direkten Fundoskopie als eine optionale ophthalmologische Untersuchung. o Änderung der Einschlusskriterien, um anzuzeigen, dass für Patienten mit einer früheren Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen bzw. metastasierten Erkrankung, eine dokumentierte Krankheitsprogression vor Randomisierung erforderlich ist. o Änderung der Einschlusskriterien für Patienten mit Hirnmetastasen, um anzuzeigen, dass eine frühere Strahlentherapie des gesamten Gehirns im Rahmen der Studie nicht erlaubt ist und dass eine Bestätigung für einen stabilen und/oder nicht erkennbaren Krankheitszustand vor Randomisierung erforderlich ist. o Berücksichtigung von Patienten für die Cross-over-Behandlungsphase, welche die Chemotherapie aus anderen Gründen als eine Krankheitsprogression beenden, keine weitere Krebstherapie erhalten nach Beendigung der randomisierten Studienmedikation und eine dokumentierte Krankheitsprogression erleiden. o Korrektur der Laborwerte für die Dosismodifikation im Chemotherapie-Behandlungsarm. o Zusätzliche Berücksichtigung einer palliativen Begleittherapie in der Liste der verbotenen medikamentösen Therapien. o Beendigung der Berücksichtigung von Gewebeproben für einen BRAF-Mutationstest von bis zu 6 Monaten vor Randomisierung. o Berücksichtigung einer direkten Fundoskopie als eine optionale ophthalmologische Untersuchung zum Screening. o Änderung der erforderlichen adäquaten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Empfängnisverhütung für Frauen im gebärfähigen Alter auf 16 Wochen nach Beendigung der Studienmedikation. o Hinweis, dass aktuelles Tumorgewebe für den BRAF-Mutationstest bevorzugt zu berücksichtigen ist, aber das Gewebe vom primär behandelnden Zentrum ebenfalls akzeptabel ist. o Korrektur geringfügiger administrativer und typographischer Fehler und Klarstellungen. **Amendment 03 vom 3. Oktober 2011** – Berücksichtigung von Patienten mit einer BRAF-V600E-Mutation ohne Krankheitsvorgeschichte mit früheren Hirnmetastasen als primäre Population für die Wirksamkeitsuntersuchung. – Die Änderung berücksichtigte Phase-II-Daten, die erkennen lassen, dass Patienten mit BRAF-V600E-Mutation ein besseres progressionsfreies Überleben erwarten lassen als die Gesamt-Studienpopulation. Die Änderung stellte sicher, dass der Fokus der Studie auf Patienten liegt, die höchstwahrscheinlich von einer Behandlung mit Trametinib profitieren. **Amendment 04 vom 27. Januar 2012** – In einem Dear Investigator Letter vom 9. Januar 2012 wurde darauf hingewiesen, dass bei Behandlung mit Trametinib Bluthochdruck oder eine Verschlimmerung eines bereits bestehenden Bluthochdrucks auftreten kann. **Amendment 05 vom 16. Februar 2012** – Die geplante primäre Analyse war beendet am 27. Januar 2012 inklusive eines Reviews durch ein unabhängiges Data Monitoring Committee (IDMC). Das IDMC empfahl daraufhin ein sofortiges Cross-over von allen Patienten im Chemotherapie-Behandlungsarm zu einer Behandlung mit Trametinib. Die Empfehlung resultierte aus der klinisch bedeutsamen und statistisch signifikanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens unter der Behandlung mit Trametinib. Das Sicherheitsprofil für Trametinib war konsistent mit Ergebnissen aus früheren Studien. **Amendment 07 vom 16. Januar 2014** – Die sekundären Fragestellungen wurden um den Punkt des Langzeitüberlebens erweitert. Um diese Daten erheben zu können, wurde das Studienende für alle Patienten neu definiert. Gemäß der neuen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Definition endet die Studie, wenn alle Patienten verstorben oder lost-to-follow-up sind, oder mindestens 5 Jahre, vom Zeitpunkt der Randomisierung aus gemessen, nachbeobachtet wurden. Das Visitenschema wurde der verlängerten Nachbeobachtungszeit angepasst und die Möglichkeit für die Patienten, nach Beendigung der Studie in eine Rollover-Studie zu wechseln, dementsprechend gestrichen. – Die Kriterien für eine Unterbrechung der Studienmedikation wegen Veränderung der Sehleistung wurden geändert. Ebenso wurden die QTc-Abbruchkriterien ergänzt. – Weiter wurden kleinere administrative Änderungen und Verbesserungen der Rechtschreibung umgesetzt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Wesentliche Einschlusskriterien** 1. Histologisch gesichertes, nicht-resezierbares (Stadium IIIC) oder metastasiertes (Stadium IV), kutanes, BRAF-V600E/K-Mutation positives Melanom. 2. Keine oder maximal eine Chemotherapie-Vortherapie zur Behandlung eines fortgeschrittenen oder metastasierten Melanoms. 3. Nachweisbare Erkrankung entsprechend den RECIST-Kriterien (Version 1.1). 4. Performance-Status 0-1 der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 5. Adäquate Organfunktion **Wesentliche Ausschlusskriterien** 1. Vorbehandlung mit BRAF/MEK-Inhibitoren oder Ipilimumab zur Behandlung der fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung. 2. Große chirurgische Eingriffe, ausgedehnte Strahlentherapie, Chemotherapie mit einer verzögerten Toxizität, biologische Therapien oder Immuntherapie innerhalb der letzten 21 Tage. Ebenso bei täglich oder wöchentlich verabreichter Chemotherapie während der letzten 14 Tage mit dem Potential für eine verzögerte toxische Reaktion. 3. Frühere maligne Erkrankung; Ausnahme: Patienten, die in den letzten 3 Jahren erkrankungsfrei waren, oder Patienten mit komplett reseziertem nicht-malignem Hautkrebs. 4. Jede ernsthafte und/oder instabile medizinische (Ausnahme: maligne Erkrankung wie zuvor definiert) oder psychiatrische Erkrankung, oder

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		sonstige Krankheitszustände, die sich auf die Sicherheit des Patienten, die Einwilligung in die Studie und Adhärenz auswirken könnte. 5. Hirnmetastasen mit Ausnahme von (Bestätigung durch den GSK-Studienmonitor zwingend erforderlich): o Chirurgische Vorbehandlung oder stereotaktische Strahlentherapie o Hirnläsionen, sofern diese stabil sind (z.B. kein Anstieg der Größe) oder bei nicht mehr vorliegenden Hirnläsionen mit Bestätigung für einen Zeitraum von ≥90 Tage vor Randomisierung in die Studie. o Asymptomatisch, ohne Notwendigkeit einer Behandlung mit Kortikosteroiden für einen Zeitraum ≥30 Tagen vor Randomisierung. 6. Keine Verabreichung von Enzym-induzierenden antikonvulsiven Medikamente für ≥30 Tage vor Randomisierung. 7. Kardiovaskuläre Krankheitsvorgeschichte oder Nachweis eines kardiovaskularen Krankheitsrisikos 8. Krankheitsvorgeschichte oder Nachweis bzw. Risiko für einen Netzhautvenenverschluss oder eine schwere zentrale Retinopathie.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	**Sponsor der Studie** GlaxoSmithKline **Unterzeichner des Sponsors** Michael Streit, MD, MBA **Leitender Prüfarzt** Keith Flaherty, MD **Statistischer Analyseplan** Steve Lane **Studienmanagement und Monitoring** GlaxoSmithKline **Tumorgewebeprobe für BRAF Mutationstest** Response Genetics Inc., Los Angeles **Hämatologie und chemisches Labor** Covance, Princeton, USA **cfDNA basierter Nachweis von BRAF-V600E-Mutationen** Inostics, Baltimore, USA **Zentrale Auswertung von CT, MRI, EKG und weiteren bildgebenden Verfahren** Perceptive Informatics, Waltham, USA **Studienzentren** 86 Studienzentren in 19 Ländern; darunter Argentinien (1), Australien (8), Österreich (2), Belgien (6), Kanada

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(8), Tschechische Republik (2), Frankreich (8), Deutschland (9), Griechenland (3), Italien (4), Neuseeland (2), Norwegen (1), Polen (3), Russland (4), Schweden (5), Schweiz (1), Großbritannien (9), Ukraine (6) und USA (4)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die in der Studie eingesetzte Studienmedikation war: – Trametinib (2 mg QD, oral) und – Dacarbazin (1.000 mg/m2, iv, alle drei Wochen) oder Paclitaxel (175 mg/m2, iv, alle drei Wochen). Die Entscheidung für eine der beiden Vergleichstherapien oblag dem Prüfarzt. Voraussetzung war, dass der Patient die gewählte Studienmedikation nicht in der Vergangenheit erhalten hatte. Die Studienmedikation wurde für alle Patienten kontinuierlich verabreicht bis zur Progression der Erkrankung, Tod oder Beendigung der Studie. Für Patienten mit Krankheitsprogression unter der Chemotherapie bestand optional die Möglichkeit, die Studie unter Trametinib fortzusetzen (Cross-over-Studienphase) **Trametinib** Die Einnahme von Trametinib sollte nüchtern erfolgen, entweder mindestens eine Stunde vor einer Mahlzeit oder mindestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit. **Dacarbazin oder Paclitaxel** Als Referenzsubstanzen in dieser offenen Studie wurde kommerzielles, lokal verfügbares Dacarbazin oder Paclitaxel verabreicht. **Trametinib Cross-over** Für Patienten, bei denen es unter Behandlung mit Chemotherapie (Dacarbazin, Paclitaxel) zu einer Krankheitsprogression kam, bestand die Möglichkeit der Therapiefortsetzung (Cross-over) mit Trametinib. Voraussetzung für die Fortsetzung der Therapie war, dass die Patienten in die Cross-over-Studienphase einwilligten, die Krankheitsprogression gemäß RECIST-Kriterien dokumentiert war und von einem unabhängigen Review-Board bestätigt wurde. Patienten im Dacarbazin/Paclitaxel-Behandlungsarm, welche die Studie wegen eines unerwünschten Ereignisses, Studienabbruch oder eines sonstigen Grundes (außer Krankheitsprogression) beendeten, waren nicht unmittelbar geeignet für einen Einschluss

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		in den Cross-over Behandlungsarm. Patienten, welche die Behandlung mit Dacarbazin/Paclitaxel beendeten und keine weitere Anti-Krebstherapie erhielten, konnten bei einer auftretenden Krankheitsprogression gemäß RECIST-Kriterien in den Cross-over-Behandlungsarm randomisiert werden. Alle Patienten, die permanent aus der Studie ausschieden, wurden nach Ausscheiden weiter beobachtet, um Daten zum Überleben, der Krankheitsprogression (sofern zutreffend) und der Verabreichung weiterer Krebstherapien zu erheben. Zu diesem Zweck wurden die Patienten alle 12 Wochen bis zum Tod oder Studienende kontaktiert.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primärer Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)** Progressionsfreies Überleben (PFS) war der primäre Endpunkt der klinischen Studie und definiert als das Zeitintervall (in Monaten) zwischen Randomisierung und der frühesten dokumentierten radiologischen Progression oder Tod durch jegliche Ursache. Die Erhebung des Endpunktes erfolgte offen, die Analyse des Endpunktes erfolgte verblindet. Die Analyse des primären Endpunkts erfolgte für die ITT-Population. Die Feststellung einer Krankheitsprogression erfolgte unter Berücksichtigung der RECIST-Kriterien durch den Prüfarzt. Der Progressionszeitpunkt wurde ergänzend zum Prüfarzt durch unabhängige Gutachter verifiziert und in einer zweiten, unabhängigen Analyse berichtet. Ergänzend wurde das progressionsfreie Überleben für die Cross-over-Population bestimmt, definiert als das Zeitintervall zwischen der ersten Verabreichung von Trametinib und dem frühesten Auftreten einer erneuten Krankheitsprogression oder Tod durch jegliche Ursache. **Sekundärer Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)** Der sekundäre Endpunkt Gesamtüberleben war definiert als das Zeitintervall (in Monaten) zwischen Randomisierung und Tod, unabhängig von der Todesursache. Alle Todesfälle wurden eingeschlossen, unabhängig von der Ursache. Patienten, die im Verlauf der Studie nicht verstarben, wurden auf den Zeitpunkt des letzten Studienkontaktes zensiert. Die Analyse des Gesamtüberlebens berücksichtigte alle Todesfälle, inklusive Todesfälle die während der Cross-over-Behandlungsphase auftraten. Die Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben erfolgte für die ITT-Population. Weiterhin wird zum Studienende die 5-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Jahres-Überlebensrate geschätzt. **Sekundärer Endpunkt: Tumoransprechen** Der sekundäre Endpunkt Tumoransprechen (overall response rate, ORR) war definiert als der Prozentsatz der Patienten, für die ein vollständiges (complete response, CR) oder teilweises (partial response, PR) Tumoransprechen bestätigt wurde. Der Nachweis eines vollständigen oder teilweisen Tumoransprechens erfolgte unter Anwendung der RECIST-Kriterien (Version 1.1). Für die Berechnung des Tumoransprechens wurde sowohl die Einschätzung des Prüfarztes als auch die eines unabhängigen Gutachters berücksichtigt. Berücksichtigt wurden bestätigte und nicht bestätigte Befunde. Für alle Patienten in der ITT-Population wurde der Zeitpunkt des erstmaligen Nachweises eines vollständigen oder partiellen Tumoransprechens dokumentiert und die Dauer bis zum erstmaligen Nachweis einer Krankheitsprogression oder Tod bestimmt. Die Berechnung des Tumoransprechens für die randomisierten Behandlungsarme erfolgte für die ITT-Population der Studie. Die Berechnung des Tumoransprechens für den Cross-over-Behandlungsarm erfolgte für die Cross-over-Population. Die Ansprechraten zwischen den randomisierten Behandlungsarmen wurden mit dem Fisher Exact Test analysiert, ein 95% Konfidenzintervall wurde für den Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bestimmt. **Sekundärer Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität** Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit zwei validierten Instrumenten untersucht: EORTC-QLQ-C30 und EQ-5D. Änderungen der mittleren Scores im Verlauf der Studie wurden mit einem ANCOVA-Kovarianz-Modell unter Berücksichtigung des Messwertes zur Baseline als Kovariable berechnet. **Sekundärer Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit** Die Analyse der Sicherheit und Verträglichkeit erfolgte für die Sicherheitspopulation, welche alle Patienten berücksichtigte, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Es wurde kein formaler Test auf Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen durchgeführt. Die folgenden Parameter wurden bei der Analyse der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Sicherheit und Verträglichkeit berücksichtigt: – Unerwünschte Ereignisse – Schwere unerwünschte Ereignisse – Körperliche Untersuchungen und Vitalzeichen – Laboruntersuchungen (u.a. Hämatologie, klinische Chemie, Schwangerschaftstest) – Elektrokardiogramm (EKG) und Echokardiogramm (ECHO/MUGA) – Augenärztliche Untersuchungen, falls erforderlich
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	**Amendment 01** – Änderung des primären Endpunktes zu progressionsfreiem Überleben (PFS). **Amendment 03** – Änderung der primären Population zur Untersuchung der Wirksamkeit auf Patienten mit einer BRAF-V600E-Mutation ohne Krankheitsvorgeschichte mit früheren Hirnmetastasen. **Amendment 07** – Hinzunahme des Langzeitüberlebens (5-Jahres Überlebensrate) als sekundäres Zielkriterium.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Kalkulation der Fallzahl wurde für den primären Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) vorgenommen. Die Fallzahlplanung sah den Einschluss von 297 Patienten vor. Bei einem Signifikanzniveau von 5% hatte die Studie eine Power von ≥99% um eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens um 133% (HR 0,4286) in Patienten mit BRAF-V600E-Mutation-positivem Melanom ohne frühere Hirnmetastasen zu detektieren. Diese Kalkulation berücksichtigt die Annahme eines Median für den primären Endpunkt PFS von 7 Monaten für Trametinib und 3 Monaten für die Chemotherapie (Dacarbazin, Paclitaxel). In die Studie eingeschlossen wurden 322 Patienten, von denen 273 Patienten in der Analyse der primären Studienpopulation zur Untersuchung der Wirksamkeit berücksichtigt wurden. Die primäre Studienpopulation für die Analyse der Wirksamkeit war definiert als Patienten mit BRAF-V600E-Mutation ohne Hirnmetastasen. Alle 322 Patienten wurden für die Analyse der ITT-Population berücksichtigt, darunter 40 Patienten mit BRAF-V600K-Mutation, 1 Patienten mit BRAF-V600E/K-Mutation und 11 Patienten mit Hirnmetastasen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die finale Analyse wurde vorgenommen, nachdem ein Minimum von 60 Progressionsereignissen oder Todesfällen in jeder der untersuchten Subpopulationen aufgetreten war, woraus eine statistische Power von mindestens 87% und ein HR von 0,4286 resultieren. Um eine ausreichende Anzahl an Ereignissen in jeder Subpopulation zu gewährleisten resultierte das Bemühen, mindestens 40% der Gesamtstudienpopulation in jede der beiden Subgruppen zu rekrutieren.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	**Interimanalyse** Es wurde keine Interimanalyse für die Wirksamkeit oder Futility durchgeführt. Alle 4 Monate führte ein unabhängiges Data Monitoring Committee eine Auswertung zur Sicherheit durch. Der erste Review erfolgte nachdem 15 randomisierte Patienten 2 Monate der Studie beendeten hatten.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung im Verhältnis 2:1 Eine Stratifizierung wurde entsprechend der Laktatdehydrogenase (LDH)-Konzentration vorgenommen (LDH > und ≤ des normalen Grenzwertes). Als weitere Stratifizierungsvariable wurde die Vorbehandlung mit Chemotherapie (ja, nein) berücksichtigt.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung wurde zentral durchgeführt. Nach Einverständnis zur Teilnahme an der Studie erfolgte die Randomisierung mittels RAMOS (Registration and Medication Ordering System), einem von GSK eingesetzten Interactive Voice Response System (IVRS).
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung wurde zentral von GSK durchgeführt, eine Randomisierungsliste wurde elektronisch erstellt und die Randomisierung in die Studie erfolgte elektronisch mittels eines IVRS. Die Aufnahme in die Studie erfolgte durch den Prüfarzt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und /	Die klinische Studie war eine offene (open label)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	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?	Studie, bei der Trametinib oral und Dacarbazin/Paclitaxel intravenös verabreicht wurde. Patienten, Prüfärzte und das Studienpersonal waren nicht verblindet. Das offene Studiendesign war in dieser Form mit den Zulassungsbehörden abgesprochen und resultierte unmittelbar aus den unterschiedlichen Formulierungen der Wirkstoffe Dabrafenib und Dacarbazin/Paclitaxel.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primärer Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)** Das PFS war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum frühesten Zeitpunkt einer radiologisch bestätigten Krankheitsprogression. Die Analyse wurde separat für die randomisierte Behandlungsphase und die Cross-over-Behandlungsphase durchgeführt. Die primäre Analyse des progressionsfreien Überlebens war ein Vergleich von zwei Behandlungsgruppen mittels eines stratifizierten Logrank-Tests. Die Ergebnisse wurden deskriptiv zusammengefasst und graphisch mit der Kaplan-Meier-Methode dargestellt. **Sekundärer Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)** Der sekundäre Endpunkt Gesamtüberleben war definiert als das Zeitintervall von der Randomisierung bis zum Tod. Patienten, die im Verlauf der Studie nicht verstarben, wurden auf den Zeitpunkt des letzten Studienkontakts zensiert. Die Analyse des Gesamtüberlebens berücksichtigte alle Todesfälle, unabhängig von deren Ursache. Die Ergebnisse wurden deskriptiv zusammengefasst und graphisch mit der Kaplan-Meier-Methode dargestellt. Beide Behandlungsarme wurden mittels eines stratifizierten Logrank-Tests miteinander verglichen. **Sekundärer Endpunkt: Tumoransprechen** Der sekundäre Endpunkt Tumoransprechen war definiert als der Prozentsatz der Patienten, für die ein vollständiges oder teilweises Tumoransprechen berichtet wurde, unter Berücksichtigung von RECIST v1.1. Die Gesamtansprechrate wurde zweifach bestimmt, einmal auf der Basis der Daten der Prüfärzte und zusätzlich auf der Basis der Daten des unabhängigen Expertenreviews. Die Analyse des Endpunkts Tumoransprechen erfolgte für die ITT-

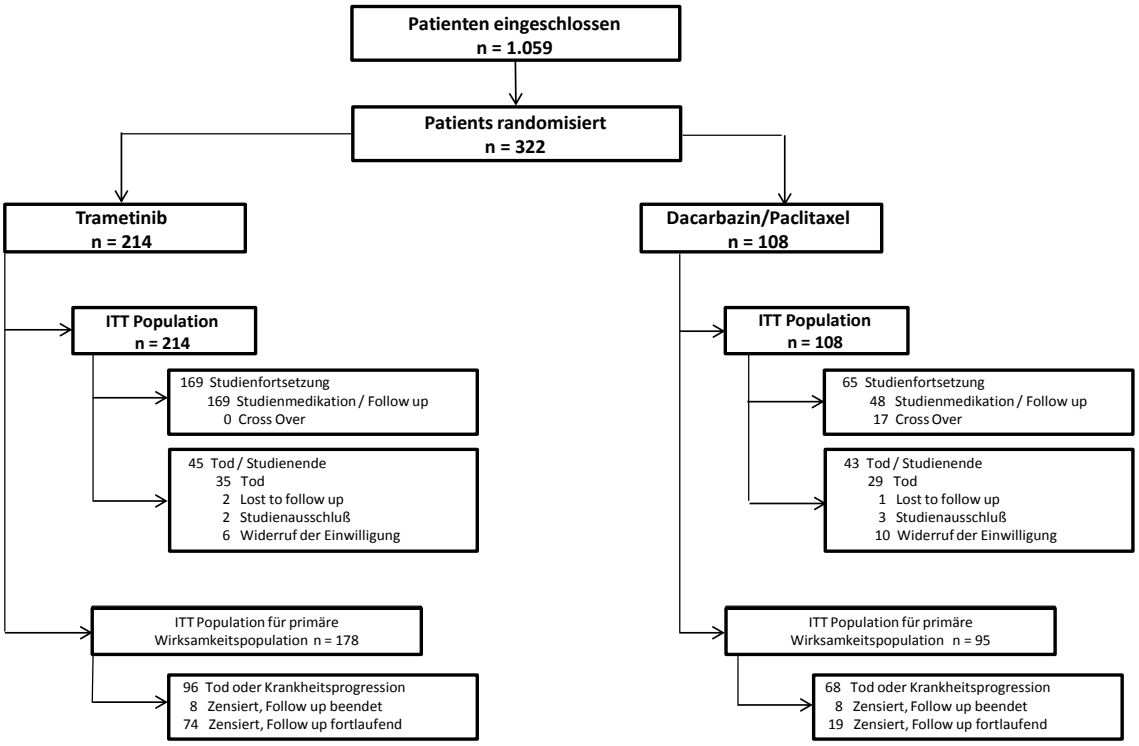
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Population und die Cross-over-Population. Die Ansprechrate in beiden Behandlungsarmen wurde mit dem Fisher Exact Test miteinander verglichen. **Sekundärer Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse** Die Analyse der Sicherheit und Verträglichkeit erfolgte für die Sicherheitspopulation, die alle Patienten umfasste, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (unter Berücksichtigung der tatsächlich verabreichten Studienmedikation). Es waren keine formalen Tests für einen Vergleich zwischen den beiden Behandlungsarmen vorgesehen. Daten zu unerwünschten Ereignissen während der Cross-over-Phase wurden separat zusammengefasst.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalysen** Folgende Subgruppenanalysen waren für die Endpunkte progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben geplant, sofern die Größe der Subgruppen ein aussagefähiges Ergebnis erlaubten: – Patienten mit BRAF-V600E-Mutation ohne frühere Hirnmetastasen und mit früherer Chemotherapie-Behandlung – Patienten mit BRAF-V600E-Mutation ohne frühere Hirnmetastasen und ohne frühere Chemotherapie-Behandlung – Patienten mit BRAF-V600E-Mutation-positivem Melanom, unabhängig von der Patientenvorgeschichte bezüglich Hirnmetastasen und Chemotherapie – Patienten mit BRAF-V600K-Mutation-positivem Melanom, unabhängig von der Patientenvorgeschichte bezüglich Hirnmetastasen und Chemotherapie – Geschlecht (männlich, weiblich) – Alter (<65, ≥65) zum Zeitpunkt des Screenings – Vergleichende Analyse von Patienten mit Dacarbazin versus Trametinib als Studienmedikation, falls mindestens 20% der mit Dacarbazin behandelten Patienten früher eine Chemotherapie erhalten hatten (nicht durchgeführt) – Vergleichende Analyse von Patienten mit Paclitaxel versus Trametinib als Studienmedikation, falls mindestens 20% der mit Paclitaxel behandelten Patienten keine Chemotherapie erhalten hatten (nicht durchgeführt) – Zusätzliche explorative Subgruppenanalysen in Abhängigkeit von den Ergebnissen des Cox-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Regression-Modells Folgende Subgruppenanalysen waren für den Endpunkt Gesamtansprechrate geplant, sofern die Größe der Subgruppen ein aussagefähiges Ergebnis erlaubten: – Patienten mit BRAF-V600E-Mutation mit früheren Hirnmetastasen und mit einer früheren Chemotherapie-Behandlung – Patienten mit BRAF-V600E-Mutation ohne frühere Hirnmetastasen und ohne eine frühere Chemotherapie-Behandlung – Geschlecht (männlich, weiblich) – Alter (<65, ≥65) zum Zeitpunkt des Screenings **Sensitivitätsanalysen** Folgende Sensitivitätsanalysen wurden für den primären Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) durchgeführt: – Verblindete Analyse durch einen zusätzlichen unabhängigen Datenreviewer – Symptomatische Krankheitsprogression als Ereignis – Nicht-Berücksichtigung des Loss-to-Follow-Up-Zeitraums und Patienten mit erneuter Behandlung nach Krankheitsprogression – Schrittweise Cox-Regression mit prognostischen Faktoren als Kovariablen (ebenfalls für den Endpunkt Gesamtüberleben) Folgende Sensitivitätsanalysen wurden für den sekundären Endpunkt Gesamtansprechrate (ORR) und die Dauer des Ansprechens durchgeführt: – Verblindete Analyse durch einen zusätzlichen unabhängigen Datenreviewer – Auswertung entsprechend den definierten Stratifizierungsvariablen
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären	**Trametinib** a) n=214 (ITT-Population) n=178 (ITT-Population primärer Endpunkt) b) n=211 c) n=178 (ITT-Population primärer Endpunkt)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Zielkriteriums berücksichtigt wurden	**Dacarbazin oder Paclitaxel** a) n=108 (ITT-Population) n=95 (ITT-Population primärer Endpunkt) b) n=99 c) n=95 (ITT-Population primärer Endpunkt)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Patientendisposition zum Zeitpunkt des klinischen Cut-offs: **Trametinib** Anzahl Patienten in der ITT-Population: n=214 Anzahl Patienten, die zu diesem Zeitpunkt die Studie beendet hatten: n=10 Ursachen für die Beendigung der Studie waren: - Lost-to-follow-up: n=2 - Entscheidung Prüfarzt: n=2 - Entscheidung Patient: n=6 **Dacarbazin oder Paclitaxel** Anzahl Patienten in der ITT-Population: n=108 Anzahl Patienten, die zu diesem Zeitpunkt die Studie beendet hatten: n=14 Ursachen für die Beendigung der Studie waren: - Lost-to-follow-up: n=1 - Entscheidung Prüfarzt: n=3 - Entscheidung Patient: n=10 **Trametinib Cross-over** Anzahl Patienten in der Cross-over Population: n=51 - Krankheitsprogression oder Tod: n=27 - Zensiert, follow-up beendet: n=2 - Zensiert, follow-up ongoing: n=22
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	**Studiendauer:** Initiierung der Studie: 23. November 2010 Klinischer Data Cut-off für die Analyse des primären Endpunkts: 26. Oktober 2011
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig zu Ende geführt, die Nachbeobachtung in Bezug auf das Langzeitüberleben wird jedoch noch fortgesetzt.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Flow chart: Flaherty 2012 (METRIC)

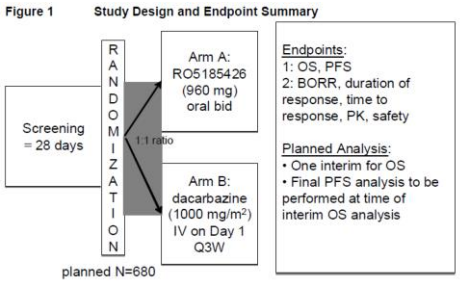


Quelle: Flaherty 2012

Abbildung 4-11: Flussdiagramm zum Patientenfluss in der Studie MEK114267 (METRIC)

Tabelle 4-92 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BRIM-3 (übernommen aus: Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Vemurafenib (Zelboraf®), Modul 4 A. 2013)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Ko-primäre Endpunkte:** 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 IIIC oder Stadium IV) **Sekundäre Endpunkte:** − Weitergehende Bewertung der Wirksamkeit von Vemurafenib im Vergleich zu Dacarbazin basierend auf die beste Gesamtansprechrate (BORR), Ansprechdauer und Zeit bis zum Ansprechen − 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-Mutationstests als begleitendes diagnostisches Testverfahren zur Identifizierung von BRAF-V600-Mutationen in der DNS, die aus Formalin-fixierten, in Paraffin eingebetteten Tumorproben extrahiert wurden **Exploratorische Endpunkte:** − 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 V600-nichtE-Mutationen (z.B. V600K und V600D) in Kodon 600 des BRAF-Gens tragen, auf Vemurafenib − Untersuchung weiterer möglicherweise relevanter Biomarker: o um das weitere Ansprechen auf Vemurafenib zu prognostizieren

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		○ 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		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, offene, multizentrische, aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie NO25026 (BRIM-3) 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) Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1 randomisiert, entweder: – in den Behandlungsarm A: Vemurafenib oral, zweimal täglich (bid), jeweils in der Dosierung von 960 mg oder – in den Kontrollarm B: Dacarbazin intravenös 1.000 mg/m^2 an Tag 1 alle drei Wochen (3-Wochen-Zyklus). **Figure 1 Study Design and Endpoint Summary**  Es wurde mit dem Einschluss von 680 Patienten in die Studie geplant. Zwischen dem 4. Januar 2010 und 16. Dezember 2010 wurden insgesamt 675 Patienten randomisiert in die Studie aufgenommen: 337 Patienten in den Vemurafenib-Arm und 338 Patienten im Dacarbazin-Arm.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Amendment B wurde am 08. Juni 2010 umgesetzt:** – Es wurde klargestellt, dass bestimmte Daten zur medizinischen Vorgeschichte bei allen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 Screeningmaß-nahmen, und dass alle folgenden Screeningmaß-nahmen nur dann durchgeführt werden, wenn das Ergebnis des cobas®-Tests positiv ist. – 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 Magnetresonanz-Verfahren untersucht werden können, um sie hinsichtlich nicht-cuSCC zu überwachen. – Um den Gebrauch der 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 cuSCC als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berichtet werden müssen. **Amendment C, umgesetzt am 01. November 2011** (vor der Interimanalyse des Gesamtüberlebens): – Der geschätzte Behandlungseffekt von Vemurafenib, gemessen an dem 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 auf 12,3 Monate); Grund waren die vorläufigen Ergebnisse von Phase I- und Phase II-Studien, die darauf

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		hindeuteten, dass das mediane Überleben der Vemurafenib-Patienten länger als erwartet sein würde; zusammen mit einer Änderung des Typ-1-Fehlers 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 das Gesamtüberleben wurde von zwei (bei 50% und 75%) auf eins (bei 50%) und die Methode zur Bestimmung der Wirksamkeitsgrenzen von O'Brien auf Pocock geändert. – Progressionsfreies Überleben wurde als ko-primärer Endpunkt und als Teil der primären Studienziele ergänzt, da das progressionsfreie Überleben bei Patienten mit metastasiertem Melanom einen klinischen Nutzen darstellt; progressionsfreies Überleben wurde somit als ko-primärer Endpunkt zu Gesamtüberleben ergänzt, um die gesammelte Evidenz eines Behandlungseffekts von Vemurafenib zu stärken; es wurde spezifiziert, dass die finale Analyse von progressionsfreies Überleben zum gleichen Zeitpunkt wie die Interimanalyse des Gesamtüberlebens stattfinden würde. – 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 ko-primären Endpunkte waren 0,045 (zweiseitig) für Gesamtüberleben und 0,005 (zweiseitig) für progressionsfreies Überleben, um eine Typ-1-Fehlerrate von 0,05 (zweiseitig) für die Studie aufrecht erhalten zu können. – Die Möglichkeit eines Cross-overs vom Dacarbazin- in den Vemurafenib-Arm wurde eingeräumt, falls diese von Seiten des DSMB auf Grundlage der Interimanalyse des Gesamtüberlebens empfohlen wurde. Cross-over war nur unter bestimmten Bedingungen erlaubt (siehe Protokoll). Nach Datenbankschluss für diesen Studienbericht wurde ein weiteres Amendment umgesetzt. **Amendment D, umgesetzt am 16. Februar 2011:** – Es wurde allen Patienten die Möglichkeit des Cross-overs 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. Cross-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		over von der Vemurafenib-Gruppe zur Dacarbazin-Gruppe wurde verboten. – Vorsichtsmaßnahmen zur Begleitmedikation wurden ergänzt hinsichtlich möglicher Arzneimittel-Wechselwirkungen mit allen Begleitmedikationen, die durch CYP1A2, CYP3A4 und CYP2C9 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 cuSCC, 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.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** Die Patienten mussten alle der folgenden Kriterien erfüllen, um in die Studie eingeschlossen zu werden: 1. Männliche oder weibliche Patienten ≥18 Jahre 2. histologisch gesichertes metastasiertes Melanom (nicht-resezierbares Stadium IIIC oder Stadium IV) gemäß American Joint Committee on Cancer (AJCC). Das nicht-resezierbare Stadium IIIC musste von einem chirurgisch tätigen Onkologen bestätigt werden. 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		mindestens 14 Tage vor Beginn der Behandlung 9. cuSCC, 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: – Absolute Neutrophilenzahl (ANC) ≥1,5 x 10^9/l – Blutplättchenzahl ≥100 x 10^9/l – Hämoglobin ≥9 g/dl – Serumkreatinin ≤1,5 x obere Normgrenze (ULN) – Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) ≤2,5 x ULN – Bilirubin ≤1,5 x ULN (für Patienten mit Gilberts Syndrome, Bilirubin ≤3 x ULN) – Alkalische Phosphatase ≤2,5 x ULN (≤5 x 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 sechs 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 erschweren könnten; diese Vorbedingungen wurden mit den Patienten vor Studieneinschluss besprochen. 14. Vor Studienbeginn und bevor jegliche studienbezogenen Untersuchungen vorgenommen wurden, lag eine unterschriebene Einverständniserklärung vor. **Ausschlusskriterien:** Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden von der Studie ausgeschlossen:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 Gallenshunt oder signifikante Dünndarmresektion, welche eine adäquate Vemurafenib-Absorption ausschließen würde (Patienten mussten in der Lage sein, Tabletten zu schlucken) 7. Mittleres QTc-Intervall ≥450 ms beim Screening 8. NCI CTCAE Version 4.0 Grad 3-Blutung innerhalb der ersten vier Wochen nach Beginn der Behandlung in der Studie 9. Eines der folgenden Ereignisse innerhalb von sechs Monaten vor Beginn der Verabreichung der Studienmedikation: Myokardinfarkt, schwere/instabile Angina, koronarer/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 Einnahme der Studienmedikation verbundene Risiko für den Patienten erhöhen oder die Interpretation der Studienergebnisse beeinträchtigen könnten, was den Patienten nach Urteil des Prüfarztes

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		ungeeignet für die Teilnahme an der Studie machen würde 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) 14. Frühere Behandlung mit einem BRAF-Inhibitor 15. Bekannte Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV), eine mit AIDS in Verbindung stehende Erkrankung, aktive Virus-Hepatitis B oder C 16. Randomisierung in diese Studie an einem anderen teilnehmenden Zentrum
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	**Sponsor der Studie** Hoffmann-La Roche, Inc. **Leitender Prüfarzt** Paul Chapman, MD Memorial Sloan-Kettering 1275 York Avenue New York, NY 10065 **Unterzeichner des Sponsors** Somnath Sarker, Ph.D. **Für die klinischen und statistischen Analysen Verantwortliche** Richard Lee, MD Clinical Science Leader Somnath Sarkar, Ph.D. Director, Biostatistics Deputy Global Head, Biostatistics Oncology **Studienmanagement und Qualitätssicherung der Daten** 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 Das Datenmanagement wurde von Quintiles unter der folgenden Adresse durchgeführt: Quintiles

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		6700 W. 115th Street Overland Park, KS 66211 **Studienzentren** 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).

	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

Data and Safety Monitoring Board

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 zur 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 Interimanalyse für das Gesamtüberleben und die präspezifizierte finale Analyse des progressionsfreien Überlebens, die zum Zeitpunkt der Interimanalyse des Gesamtüberlebens durchgeführt wurde, geprüft.

Im Anschluss an jede Prüfung der Daten machte das DSMB dem Sponsor Empfehlungen bezüglich der Durchführung der Studie gemäß der DSMB Charter.

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.

BRAF-V600-Mutationsstatus

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:

- Esoterix Clinical Trial Services, Research
- Triangle Park, North Carolina; Clarient, Inc.,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Aliso Viejo, California; – TMD - A Quintiles Central Laboratory, Westmont, Illinois; – Targos Molecular Pathology, Kassel, Deutschland; – Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, Australien. Sanger und 454 Sequenzierung wurden durchgeführt von SeqWright, Inc., Houston, Texas.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Vemurafenib** 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 1.920 mg). Nach einer Nüchternphase von acht 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 vier 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. **Dacarbazin** Dacarbazin wurde intravenös in einer Dosis von 1.000 mg/m^2 über bis zu 60 Minuten an Tag 1 alle drei Wochen verabreicht (3 Wochen waren eine Zykluslänge). Die Verabreichung konnte bis zu zwei Tage früher oder sieben 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.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäre Endpunkte** *Gesamtüberleben* Ko-primärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie war das Gesamtüberleben, definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Tod. Alle Todesfälle wurden eingeschlossen, unabhängig von deren Ursache. Bei

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten, die zum Zeitpunkt der abschließenden Analyse am Leben waren, wurde die Zeit des Gesamtüberlebens auf den letzten Zeitpunkt vor der Analyse, an welchem der Patient nachweislich am Leben war, zensiert. Dazu wurde der Zeitpunkt des letzten Kontaktes oder der letzten Begutachtung herangezogen. Überlebenszeit für Patienten mit keiner Überlebens-information nach Studienbeginn wurde auf das Randomisierungsdatum zensiert. *Progressionsfreies Überleben* Die finale Analyse des progressionsfreien Überlebens wurde zum Zeitpunkt der Interim-Wirksamkeits-Analyse für das Gesamtüberleben 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. **Sekundäre Endpunkte** *Beste Gesamtansprechrate* Sekundärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie war das die beste Gesamtansprechrate (best overall response rate, BORR). Zur Bewertung der statistischen Signifikanz der besten Gesamtansprechrate 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 Gesamtansprechrate auf einem 0,05-Niveau (zweiseitig) ausgewertet. Der beste Gesamtansprechen war definiert als vollständiges (complete response, CR) oder teilweises Tumoransprechen (partial response, PR), welches per RECIST Version 1.1 bestätigt wurde. 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,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		die nie die Studienmedikation Vemurafenib erhalten haben sowie behandelte Patienten, bei denen nach Behandlungsbeginn keine Tumorbeurteilung erfolgte. *Ansprechdauer (Duration of Response)* Die Ansprechdauer wurde bei den Patienten ausgewertet, die die Kriterien für das beste Gesamtansprechen erfüllten. Die Ansprechdauer 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 Leben und ohne Progression waren, wurde die Ansprechdauer auf den Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung nach dem Daten Cut-off der Studie zensiert. *Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response)* 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. *Unerwünschte Ereignisse* Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert. Die Daten zu den unerwünschten Ereignissen wurden in Häufigkeitstabellen und nach NCI-CTCAE 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. Die folgenden Informationen zu Sicherheit wurden zusammengefasst: – Unerwünschte Ereignisse – Schwere unerwünschte Ereignisse – Unerwünschte Ereignisse, die besonderer Aufmerksamkeit bedurften (vordefiniert als 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 – Unterwünschte Ereignisse, die mit

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Funktionsstörungen des Herzens in Verbindung standen (definiert als Myokardiopathie, verringerter linksventrikulärer Auswurffraktion 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 – Unerwünschte Ereignisse getrennt nach Alter und Geschlecht
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Das Studienprotokoll (Amendment C) und der SAP wurden auf Behördenanregung wie folgt geändert: – Der Typ-1-Fehler wurde von 0,025 (2-seitig) auf 0,05 (2-seitig) geändert – Progressionsfreies Überleben (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 Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben berücksichtigen zu können, basierte die statistische Signifikanz für das Gesamtüberleben auf einem Alpha-Niveau von 0,045 (2-seitig; nach Pocock mit Lan-DeMet spending function) und die für das progressions-freie Überleben auf einem Alpha-Niveau von 0,005 (2-seitig).
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlplanung sah die Randomisierung von etwa 680 Patienten im Verhältnis von 1:1 in den Vemurafenib-Arm (Arm A) und den Dacarbazin-Arm (Arm B) vor. Der Typ-1-Fehler für diese Studie war 0,05 (zweiseitig). Es gab zwei ko-primäre Wirksamkeits-Endpunkte in dieser Studie: Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben. Um das Alpha-Level von 0,05 (zweiseitig) bei zwei ko-primären Endpunkte zu wahren, basierte die statistische Signifikanz für den Vergleich des Gesamtüberlebens auf einem Alpha-Level von 0,045 (zweiseitig) und die statistische Signifikanz für den Vergleich des progressionsfreien Überlebens auf einem Alpha-Level von 0,005 (zweiseitig). Die statistische Hypothese keines Behandlungseffektes (Nullhypothese) gegen die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Alternativhypothese, dass ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen besteht, wurde mittels zweiseitiger statistischer Tests geprüft. Eine Futility-Analyse war nicht geplant. **Gesamtüberleben** Die Fallzahlplanung sah 196 Todesfälle (100% Information) vor. Dies ermöglichte bei 80%-iger Power ein Hazard Ratio von 0,65 für Tod in der Vemurafenib-Gruppe verglichen mit der Dacarbazin-Gruppe unter folgenden Annahmen: – 0,045 Signifikanzlevel (zweiseitig) – Logrank Test (zweiseitig) – Medianes Gesamtüberleben von 8 Monaten in der Dacarbazin- und 12,3 Monaten in der Vemurafenib-Gruppe – Rekrutierung von 41 Patienten pro Monat – Interimanalyse des Gesamtüberlebens bei einer 50% Information **Progressionsfreies Überleben** Die Fallzahlplanung sah 187 Ereignisse (100% Information) vor. Dies ermöglichte bei 90%-iger Power ein Hazard Ratio von 0,55 für die Vemurafenib-Gruppe verglichen mit der Dacarbazin-Gruppe unter folgenden Annahmen: – 0,005 Signifikanzlevel (zweiseitig) – Logrank Test (zweiseitig) – Medianes progressionsfreies Überleben von 2,5 Monaten in der Dacarbazin- und 4,5 Monaten in der Vermurafenib-Gruppe – Rekrutierung von 41 Patienten pro Monat
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurde in Absprache mit den Behörden festgelegt, dass: – Die Interimanalyse des Gesamtüberlebens früher als bisher geplant durchgeführt werden sollte (bei voraussichtlich 98 Ereignissen für Gesamtüberleben bzw. 187 Ereignissen für progressionsfreies Überleben). Zum gleichen Zeitpunkt würde die finale Analyse des progressionsfreien Überlebens erfolgen. – Sollte das DSMB zudem feststellen, dass die Studie beide ko-primären Endpunkte zu diesem Zeitpunkt erreichte, würde ein Cross-over von Patienten des Dacarbazin-Kontrollarms zum Vemurafenib-Behandlungsarm ermöglicht werden.
8	Randomisierung, Erzeugung der	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	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. Vier Stratifizierungsfaktoren wurden bei der Randomisierung zur Minimisierung 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 Laktatdehydrogenase-Spiegel (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-Mutationstests 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 vier Stratifizierungsfaktoren wurde ein Ungleichgewicht zwischen den Behandlungsgruppen bei der Randomisierung minimiert: – 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)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung wurde durchgeführt von Almac Clinical Technologies, Yardley, PA mittels eines interaktiven Spracherkennungssystems (interactive voice recognition system (IVRS).
10	Randomisierung, Durchführung	Die Randomisierung wurde durchgeführt von Almac

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	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. 3. Des Weiteren wurde der primäre Endpunkt „Gesamtüberleben“ als nicht verzerrungsanfällig gegenüber einem offenen Studiendesign betrachtet. Dementsprechend konnte in der Studie NO25026 (BRIM-3) ein offenes Studiendesign 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 Logrank Tests (zweiseitig). Das Hazard Ratio der Mortalität für die Vemurafenib-Gruppe verglichen mit den Patienten der Dacarbazin-Gruppe wurden über ein Cox-Regressionsmodell berechnet. Das mediane Gesamtüberleben wurde mit der Kaplan-Meier Methode geschätzt. Das 95%-Konfidenzintervasll wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet. Der Kaplan-Meier-Schätzer für das 6-Monats-Gesamtüberleben und das entsprechende 95%-Konfidenzintervall wurden ebenfalls berechnet. *Progressionsfreies Überleben* Die primäre Analyse des progressionsfreien Überlebens war ein Vergleich von zwei Behandlungsgruppen mittels eines unstratifizierten Logrank Tests (zweiseitig). Das Hazard Ratio der Krankheitsprogression oder der Mortalität der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Vemurafenib-Gruppe verglichen mit den Patienten der Dacarbazin-Gruppe 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-PFS und das entsprechende 95%-Konfidenzintervall wurden ebenfalls berechnet. **Sekundäre Endpunkte** *Beste Gesamtansprechrate* Die beste Gesamtansprechrate und das zugehörige 95%-Clopper-Pearson-Konfidenzintervall wurden für beide Behandlungsgruppen berechnet. Des Weiteren wurde der Unterschied der besten Gesamtansprechrate zwischen den Behandlungsgruppen und das zugehörige 95%-Hauck-Anderson-Konfidenzintervall berechnet. Ein Vergleich der besten Gesamtansprechrate der Behandlungsgruppen erfolgte über einen Chi-Quadrat-Test mit Schouten-Korrektur. *Ansprechdauer* Da die Bestimmung dieses Endpunktes auf einer nicht-randomisierten Subgruppe von Patienten basierte, wurde keine formale Hypothesentestung durchgeführt. Die Durchführung des Logrank-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. *Zeit bis zum Ansprechen* 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. *Unerwünschte Ereignisse* Patienten, die Studienmedikation (Vemurafenib oder Dacarbazin) erhalten hatten und während der Studie mindestens einmal untersucht wurden, wurden in die Analyse zur Sicherheit eingeschlossen. Alle Daten zur Sicherheit wurden mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst. Die Ergebnisse wurden entsprechend der erhaltenen Behandlung zusammengefasst.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalysen** Zusammenfassungen inklusive Forest-Plots für “Time to Event”-Endpunkte wurden für das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		und die beste Gesamtansprechrate für die folgenden Subgruppen erstellt: − Alter 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-Wert bei Randomisierung (normal, erhöht) − Hirnmetastasen vor Behandlungsbeginn (nein, ja) − BRAF-Mutationsstatus ermittelt durch Sanger Sequenzierung (V600E, V600 nichtE) **Sensitivitätsanalysen** *Gesamtüberleben* Die stratifizierten Analysen des Behandlungseffekts (Logrank-Test und Berechnung des Hazard Ratio mittels Cox Proportional Hazard Modell) wurden mit den folgenden Stratifizierungsfaktoren durchgeführt, die vom Prüfarzt zum Zeitpunkt der Randomisierung zur Verfügung gestellt wurden: − Klassifikation von Lymphknotenbefall und Metastasierung bei Randomisierung (nicht-resezierbares Stadium IIIC, M1a, M1b, M1c) − LDH-Wert bei Randomisierung (normal, erhöht) − ECOG-Performance-Status bei Randomisierung (0, 1) *Progressionsfreies Überleben* Die stratifizierten Analysen des Behandlungseffekts (Logrank-Test und Berechnung des Hazard Ratio mittels Cox Proportional Hazard Modell) wurde mit den gleichen Stratifizierungsfaktoren durchgeführt wie die stratifizierten Analysen des Gesamtüberlebens.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden,	*Vemurafenib-Arm*: a) n = 337 b) n = 335

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	c) n = 336 *Dacarbazin-Arm*: a) n = 338 b) n = 289 c) n = 336 Zwischen dem 4. Januar 2010 und dem 16. Dezember 2010 wurde insgesamt 675 Patienten randomisiert: 337 Patienten in der Vemurafenib-Arm und 338 Patienten im Dacarbazin-Arm. Im Vergleich zum Vemurafenib-Arm nahmen mehr Patienten, die in den Dacarbazin-Arm randomisiert wurden, nicht an der Studie teil (2 vs. 48) bevor sie die Studienmedikation erhielten. Dies führte dazu, dass weniger Patienten im Dacarbazin-Arm als im Vemurfenib-Arm tatsächlich 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	*Vemurafenib-Arm*: -2 Patienten: 1 Patient begann die Behandlung nicht, da der Hämoglobin-Wert bei Studienbeginn zu niedrig war 1 Patient wurde fälschlicherweise randomisiert (BRAF-V600-Mutation-negativ) +1 Patient: Ein Patient, der in den Dacarbazin-Arm 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 Dacarbazin-Arm eingeschlossen, für die Analysen zu Exposition und Sicherheit aber dem Vemurafenib-Arm zugerechnet. *Dacarbazin-Arm*: -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: – 1 Patient: pulmonale Embolie – 1 Patient: Nicht geeignet aufgrund der Ausschlusskriterien – 1 Patient: klinische Verschlechterung der Zustandes – 2 Patienten: Hirnmetastasen – 2 Patienten: nicht geklärter 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: 30. Dezember 2010 (Datum des klinischen Daten Cut-off für den Studienbericht) Anmerkung: Nach dem DSMB Meeting vom 14. Januar 2011 war ein Cross-over der Patienten vom Dacarbazin- in den Vemurafenib-Arm erlaubt. Die Nachbeobachtung der Patienten erfolgt weiterhin und Datenschnitte zu späteren Zeitpunkten sind vorgesehen. c) Medianes Follow-up: Die mediane Follow-up-Zeit für den ko-primären Endpunkt „Gesamtüberleben“ war 3,75 Monate im Vemurafenib-Arm (von 0,3 bis 10,8) und 2,33 Monate im Dacarbazin-Arm (von <0,1 bis 10,3)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Bereits während der Durchführung der Phase-III-Studie NO25026 (BRIM-3) 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, um Patienten im Kontrollarm nicht unnötig Dacarbazin auszusetzen. 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 Interimanalyse 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 ko-primären Endpunkte zu diesem Zeitpunkt erreichte, würde Patienten des

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 Interimanalyse des Gesamtüberlebens sowie die finale Analyse des progressionsfreien Überlebens fanden am 14. Januar 2011 statt; Datum für den Cut-off war 30. Dezember 2010. Aufgrund der überzeugenden Ergebnisse der Interimanalyse empfahl das DSMB die vorzeitige Beendigung der Studie (‚early termination due to compelling efficacy'). 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. Quelle: (84)		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

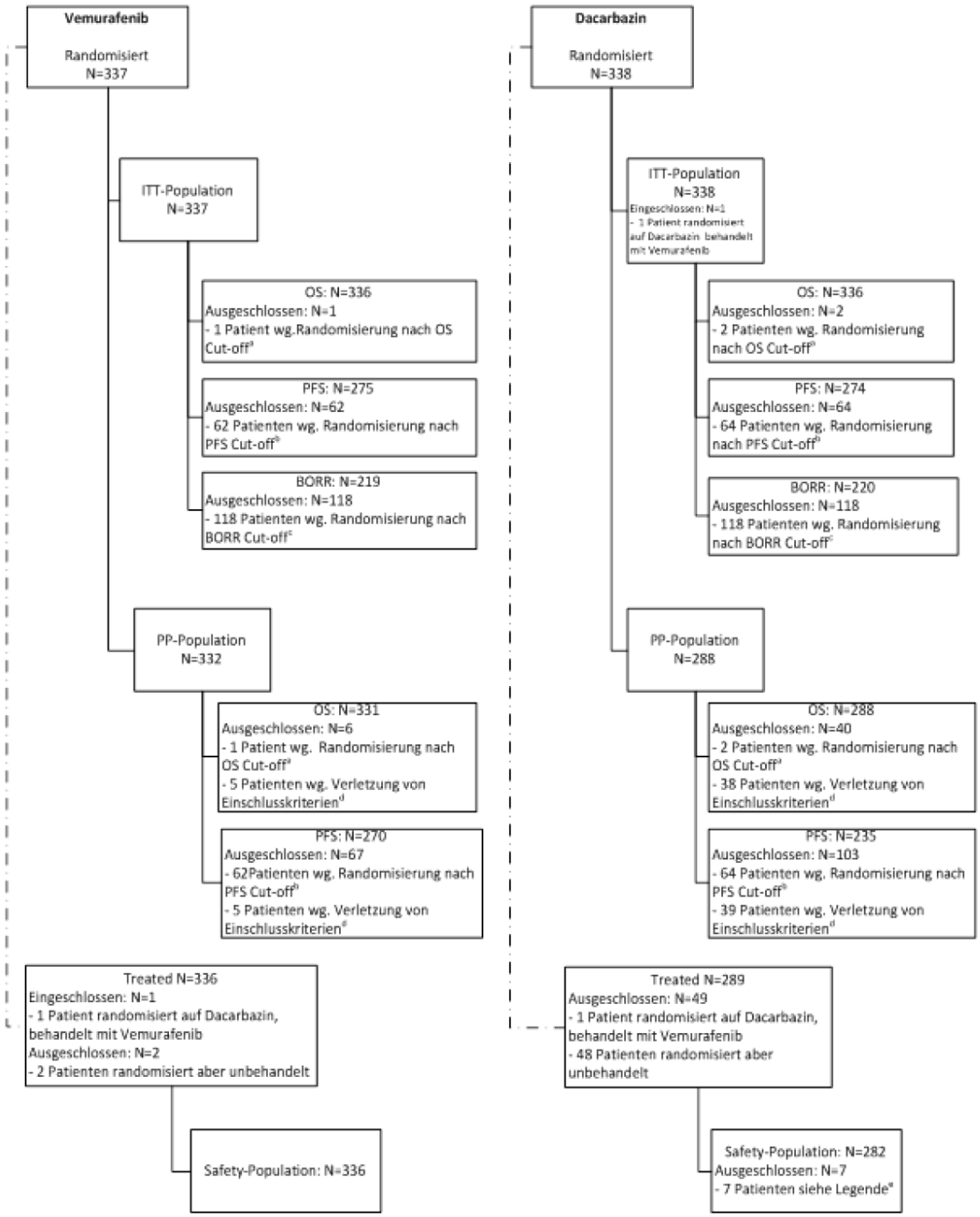


Abbildung 4-12: Flussdiagramm zum Patientenfluss in der Studie BRIM-3 (übernommen aus: Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Vemurafenib (Zelboraf®), Modul 4 A. 2013)

Erläuterungen:

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 beinhaltete 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“.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-93 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie MEK114267 (METRIC)

Studie: MEK114267 (METRIC)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report: GlaxoSmithKline. MEK114267, a Phase III randomized, open-label study comparing GSK1120212 to chemotherapy in subjects with advanced or metastatic BRAF V600E/K mutation-positive melanoma	MEK114267 (METRIC) (62)
Vollpublikation: Flaherty KT, Robert C, Hersey D et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med 2012; 367, 107-114	Flaherty 2012 (50)
Studienregister: NCT01245062: GSK1120212 vs Chemotherapy in Advanced or Metastatic BRAF V600E/K Mutation-positive Melanoma	NCT01245062 (58)

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie MEK114267 (METRIC) ist eine randomisierte kontrollierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie MEK114267 (METRIC) war nicht verblindet. Es handelt sich um eine offene (Open Label) Studie, deren Design in dieser Form mit den Zulassungsbehörden abgestimmt war. Unterschiedliche Formulierungen für Trametinib (oral), Dacarbazin (intravenös) und Paclitaxel (intravenös) erlauben keine Verblindung ohne Anwendung einer komplizierten double-dummy Technik. Auch bei ihrer Anwendung ließe sich für die berücksichtigten Vergleichssubstanzen Trametinib, Dacarbazin und Paclitaxel keine sichere Verblindung erreichen, da die unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile, wie etwa charakteristische Hautreaktionen als Nebenwirkungen von Trametinib oder Alopezie als charakteristische Nebenwirkung einer Chemotherapie mit Paclitaxel, eine Zuordnung der Studienmedikation nicht ausschließen.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie MEK114267 (METRIC) war nicht verblindet. Es handelt sich um eine offene (Open Label) Studie, deren Design in dieser Form mit den Zulassungsbehörden abgestimmt war. Unterschiedliche Formulierungen für Trametinib (oral), Dacarbazin (intravenös) und Paclitaxel (intravenös) erlauben keine Verblindung ohne Anwendung einer komplizierten double-dummy Technik. Auch bei ihrer Anwendung ließe sich für die berücksichtigten Vergleichssubstanzen Trametinib, Dacarbazin und Paclitaxel keine sichere Verblindung erreichen, da die unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile, wie etwa charakteristische Hautreaktionen als Nebenwirkungen von Trametinib oder Alopezie als charakteristische Nebenwirkung einer Chemotherapie mit Paclitaxel, eine Zuordnung der Studienmedikation nicht ausschließen.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist nicht auszugehen, da eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz vorlag, die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte gab. Aufgrund des Einsatzes von drei verschiedenen Medikamenten mit unterschiedlichen Formulierungen wurde ein offenes Studiendesign gewählt, allerdings führt eine fehlende Verblindung – insofern die Geheimhaltung der Gruppenzuteilung wie im vorliegenden Fall gewährleistet ist – nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Aussagesicherheit, sondern ist lediglich bei der endpunktspezifischen Bewertung subjektiv erfasster Zielgrößen zu berücksichtigen (4, 105-107). Die Erhebung des primären Wirksamkeitsendpunktes erfolgte durch den Prüfarzt und verblindet durch ein unabhängiges Datenreview-Komitee, das keine Kenntnis über die Zuordnung der Studienmedikation hatte. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Studie MEK114267 (METRIC) daher als „niedrig“ eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei der Studie MEK114267 (METRIC) handelt es sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In der Analyse der ITT-Population des Dacarbazin/Paclitaxel-Behandlungsarms wurden 51 von 108 Patienten (47%) berücksichtigt, die eine Zweitlinien-Therapie mit Trametinib erhalten hatten, während alle Patienten im Trametinib-Behandlungsarm (n=187) ausschließlich Trametinib als Studienmedikation erhielten. Hieraus ergibt sich möglicherweise eine relevante Verzerrung der Ergebnisse mit einer reduzierten Wahrscheinlichkeit, einen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen zu detektieren.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde für die primäre Wirksamkeitspopulation und die ITT-Population analysiert, das ITT-Prinzip wurde umgesetzt. Der Endpunkt ist jedoch möglicherweise relevant verzerrt. In der Analyse der ITT-Population des Dacarbazin/Paclitaxel-Behandlungsarms wurden 51 von 108 Patienten (47%) berücksichtigt, die eine Zweitlinien-Therapie mit Trametinib erhalten hatten, während alle Patienten im Trametinib-Arm (n=187) ausschließlich Trametinib als Studienmedikation erhielten (Cross-over). Hieraus ergibt sich möglicherweise eine relevante Verzerrung der Ergebnisse. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ daher als „hoch“ eingestuft.

Diese Interpretation ist in Übereinstimmung mit zwei kürzlich erschienenen Publikationen zur Auswirkung eines Cross-over auf das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben in klinischen Studien. Auf der Basis einer Simulationsstudie folgern Zhang et al., dass eine Cross-over Rate von ≤50%, die Wahrscheinlichkeit einen Unterschied für den Endpunkt Gesamtüberleben zu detektieren, um 15% reduziert, unabhängig von der Überlebenszeit nach Krankheitsprogression. Für Cross-over Raten >50% sind die Effekte größer. Die Autoren folgern aus ihren Ergebnissen, dass ein Cross-over eine wesentliche, zu berücksichtigende Co-Variable bei Untersuchungen zur Gesamtmortalität ist (73). Morden et al kommen ebenfalls zu dem Schluss, dass bei ITT-Analysen mit einem hohen Anteil an Cross-over Patienten, der eigentliche Behandlungseffekt unterschätzt wird (74).

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie MEK114267 (METRIC) war nicht verblindet. Es handelt sich um eine offene (Open Label) Studie. Das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung wird jedoch als gering eingeschätzt, da die Beurteilung des Krankheitsprogresses anhand standardisierter Kriterien erfolgte. Für die Auswertung des primären Endpunktes PFS in der Studie MEK 114267 wurde außerdem ein Verblindungsplan für das Datenmanagement (Data Management Study Blinding Plan) umgesetzt. Das Studienteam verblieb für die Analyse der Wirksamkeitsdaten verblindet. Jede durchgeführte Analyse unter Beteiligung des Studienteams erfolgte unter Anwendung von zufällig generierten Patientenidentifikationsnummern, um eine mögliche Identifikation der Patienten und Zuordnung der Studienmedikation zu verhindern. Darüber hinaus wurden die Ergebnisse durch einen unabhängigen blinden Review bestätigt (BIRC).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist nicht auszugehen, da die Auswertung der Daten entsprechend dem ITT-Prinzip erfolgte und weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Aufgrund unterschiedlicher Darreichungsformen wurde ein offenes Studiendesign gewählt, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als äußerst gering einzuschätzen, da der Endpunkt mit Hilfe klar definierter, objektiver Kriterien erfasst wurde, die nicht von der subjektiven Beurteilung des Prüfers oder des Patienten beeinflusst werden und somit stabil gegenüber möglichen Verzerrungen sind. Darüber hinaus wurden die Ergebnisse durch ein unabhängiges verblindetes Expertenteam (BIRC) bestätigt. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ daher als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: <u>Tumoransprechen - Gesamtansprechrate</u>

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie MEK114267 (METRIC) war nicht verblindet. Es handelt sich um eine offene (Open Label) Studie. Das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung wird jedoch als gering eingeschätzt, da die Beurteilung des Krankheitsprogresses anhand standardisierter Kriterien erfolgte. Für die Auswertung wurde außerdem ein Verblindungsplan für das Datenmanagement (Data Management Study Blinding Plan) umgesetzt. Das Studienteam verblieb für die Analyse der Wirksamkeitsdaten verblindet. Jede durchgeführte Analyse unter Beteiligung des Studienteams erfolgte unter Anwendung von zufällig generierten Patientenidentifikationsnummern, um eine mögliche Identifikation der Patienten und Zuordnung der Studienmedikation zu verhindern. Darüber hinaus wurden die Ergebnisse durch einen unabhängigen blinden Review bestätigt (BIRC).

1. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist nicht auszugehen, da die Auswertung der Daten entsprechend dem ITT-Prinzip erfolgte und weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Aufgrund unterschiedlicher Darreichungsformen wurde ein offenes Studiendesign gewählt, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als äußerst gering einzuschätzen, da der Endpunkt mit Hilfe klar definierter, objektiver Kriterien erfasst wurde, die nicht von der subjektiven Beurteilung des Prüfers oder des Patienten beeinflusst werden und somit stabil gegenüber möglichen Verzerrungen sind. Darüber hinaus wurden die Ergebnisse durch ein unabhängiges verblindetes Expertenteam (BIRC) bestätigt. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Tumoransprechen – Gesamtansprechrate“ daher als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Tumoransprechen – Dauer des Ansprechens

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie MEK114267 (METRIC) war nicht verblindet. Es handelt sich um eine offene (Open Label) Studie. Das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung wird jedoch als gering eingeschätzt, da die Beurteilung des Krankheitsprogresses anhand standardisierter Kriterien erfolgte. Für die Auswertung wurde außerdem ein Verblindungsplan für das Datenmanagement (Data Management Study Blinding Plan) umgesetzt. Das Studienteam verblieb für die Analyse der Wirksamkeitsdaten verblindet. Jede durchgeführte Analyse unter Beteiligung des Studienteams erfolgte unter Anwendung von zufällig generierten Patientenidentifikationsnummern, um eine mögliche Identifikation der Patienten und Zuordnung der Studienmedikation zu verhindern. Darüber hinaus wurden die Ergebnisse durch einen unabhängigen blinden Review bestätigt (BIRC).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um einen Sonderfall, bei dem eine Auswertung nach dem ITT-Prinzip (in Bezug auf den Einschluss aller Patienten) nicht sinnvoll wäre.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist nicht auszugehen, da weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Aufgrund unterschiedlicher Darreichungsformen der zu untersuchenden Arzneimittel wurde ein offenes Studiendesign gewählt, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als äußerst gering einzuschätzen, da der Endpunkt mit Hilfe klar definierter, objektiver Kriterien erfasst wurde, die nicht von der subjektiven Beurteilung des Prüfers oder des Patienten beeinflusst werden und somit stabil gegenüber möglichen Verzerrungen sind. Darüber hinaus wurden die Ergebnisse durch ein unabhängiges verblindetes Expertenteam (BIRC) bestätigt. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Tumoransprechen – Dauer des Ansprechens“ daher als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie ist eine offene (open label) Studie. Weder der behandelte Arzt noch der Patient waren gegenüber der Studienmedikation verblindet. Aufgrund unterschiedlicher Darreichungsformen der zu untersuchenden Arzneimittel wäre eine Verblindung für den Patienten nicht zumutbar gewesen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der kürzeren Beobachtungsdauer im Kontrollarm ist der Nichtberücksichtigungsanteil bei der Analyse in dieser Gruppe zu späteren Erhebungszeitpunkten erhöht und unterscheidet sich vom entsprechenden Anteil im Interventionsarm.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da die Erhebung dieses Endpunktes nur bis 6 Wochen nach Progress erfolgte, in der Kontrollgruppe jedoch ein deutlich kürzeres progressionsfreies Überleben beobachtet wurde, ist von einem Unterschied in den Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen auszugehen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine relevante Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Darüber hinaus können die deutlich längere Beobachtungsdauer im Interventionsarm sowie der höhere Nichtberücksichtigungsanteil im Kontrollarm zu Verzerrungen führen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ deshalb als „hoch“ eingestuft.

Endpunkt: <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)</u>

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung

Die Studie ist eine offene (open label) Studie. Weder der behandelte Arzt noch der Patient waren gegenüber der Studienmedikation verblindet. Aufgrund unterschiedlicher Darreichungsformen der zu untersuchenden Arzneimittel wäre eine Verblindung für den Patienten nicht zumutbar gewesen.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der kürzeren Beobachtungsdauer im Kontrollarm ist der Nichtberücksichtigungsanteil bei der Analyse in dieser Gruppe zu späteren Erhebungszeitpunkten erhöht und unterscheidet sich vom entsprechenden Anteil im Interventionsarm.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da die Erhebung dieses Endpunktes nur bis 6 Wochen nach Progress erfolgte, in der Kontrollgruppe jedoch ein deutlich kürzeres progressionsfreies Überleben beobachtet wurde, ist von einem Unterschied in den Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen auszugehen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine relevante Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Darüber hinaus können die deutlich längere Beobachtungsdauer im Interventionsarm sowie der deutlich höhere Nichtberücksichtigungsanteil im Kontrollarm zu Verzerrungen führen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt deshalb als „hoch" eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie ist eine offene (open label) Studie. Weder der behandelte Arzt noch der Patient waren gegenüber der Studienmedikation verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der kürzeren Beobachtungsdauer im Kontrollarm ist der Nichtberücksichtigungsanteil bei der Analyse in dieser Gruppe zu späteren Erhebungszeitpunkten erhöht und unterscheidet sich vom entsprechenden Anteil im Interventionsarm.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da die Erhebung dieses Endpunktes nur bis 6 Wochen nach Progress erfolgte, in der Kontrollgruppe jedoch ein deutlich kürzeres progressionsfreies Überleben beobachtet wurde, ist von einem Unterschied in den Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen auszugehen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine relevante Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Darüber hinaus können die deutlich längere Beobachtungsdauer im Interventionsarm sowie der deutlich höhere Nichtberücksichtigungsanteil im Kontrollarm zu Verzerrungen führen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt deshalb als „hoch“ eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit – Gesamtrate unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie MEK114267 (METRIC) war nicht verblindet. Es handelt sich um eine offene (Open Label) Studie, deren Design in dieser Form mit den Zulassungsbehörden abgestimmt war. Weder der Prüfarzt noch der Patient waren gegenüber der Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten erfolgte internationalen Standards entsprechend anhand der Sicherheitspopulation, d.h. aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Für die Analyse wurden die Patienten der tatsächlich verabreichten Medikation zugeordnet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Ergebnisse auf der Basis naiver Proportionen ist wegen der längeren Beobachtungsdauer im Interventionsarm potenziell verzerrt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der deutlich längeren Behandlungs- und Beobachtungsdauer im Interventionsarm (mediane Behandlungsdauer 4,8 Monate) gegenüber dem Vergleichsarm (mediane Behandlungsdauer 1,5 – 2 Monate) ist eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht auszuschließen, da bei längerem Behandlungszeitraum mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Verträglichkeit – Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“ deshalb als „hoch“ eingestuft.

Endpunkt: <u>Verträglichkeit – Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥3)</u>

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie MEK114267 (METRIC) war nicht verblindet. Es handelt sich um eine offene (Open Label) Studie, deren Design in dieser Form mit den Zulassungsbehörden abgestimmt war. Weder der Prüfarzt noch der Patient waren gegenüber der Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten erfolgte internationalen Standards entsprechend anhand der Sicherheitspopulation, d.h. aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Für die Analyse wurden die Patienten der tatsächlich verabreichten Medikation zugeordnet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Ergebnisse auf der Basis naiver Proportionen ist wegen der längeren Beobachtungsdauer im Interventionsarm potenziell verzerrt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der deutlich längeren Behandlungs- und Beobachtungsdauer im Interventionsarm (mediane Behandlungsdauer 4,8 Monate) gegenüber dem Vergleichsarm (mediane Behandlungsdauer 1,5 – 2 Monate) ist eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht auszuschließen, da bei längerem Behandlungszeitraum mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Verträglichkeit – Schwere unerwünschter Ereignisse CTCAE Grad ≥3“ deshalb als „hoch“ eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie MEK114267 (METRIC) war nicht verblindet. Es handelt sich um eine offene (Open Label) Studie, deren Design in dieser Form mit den Zulassungsbehörden abgestimmt war. Weder der Prüfarzt noch der Patient waren gegenüber der Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten erfolgte internationalen Standards entsprechend anhand der Sicherheitspopulation, d.h. aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Für die Analyse wurden die Patienten der tatsächlich verabreichten Medikation zugeordnet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Ergebnisse auf der Basis naiver Proportionen ist wegen der längeren Beobachtungsdauer im Interventionsarm potenziell verzerrt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der deutlich längeren Behandlungs- und Beobachtungsdauer im Interventionsarm (mediane Behandlungsdauer 4,8 Monate) gegenüber dem Vergleichsarm (mediane Behandlungsdauer 1,5 – 2 Monate) ist eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht auszuschließen, da bei längerem Behandlungszeitraum mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Verträglichkeit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ deshalb als „hoch“ eingestuft.

Endpunkt: <u>Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten</u>

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung

Die Studie MEK114267 (METRIC) war nicht verblindet. Es handelt sich um eine offene (Open Label) Studie, deren Design in dieser Form mit den Zulassungsbehörden abgestimmt war. Weder der Prüfarzt noch der Patient waren gegenüber der Behandlung verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten erfolgte internationalen Standards entsprechend anhand der Sicherheitspopulation, d.h. aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Für die Analyse wurden die Patienten der tatsächlich verabreichten Medikation zugeordnet.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Ergebnisse auf der Basis naiver Proportionen ist wegen der längeren Beobachtungsdauer im Interventionsarm potenziell verzerrt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der deutlich längeren Behandlungs- und Beobachtungsdauer im Interventionsarm (mediane Behandlungsdauer 4,8 Monate) gegenüber dem Vergleichsarm (mediane Behandlungsdauer 1,5 – 2 Monate) ist eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht auszuschließen, da bei längerem Behandlungszeitraum mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ deshalb als „hoch“ eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Die Studie MEK114267 (METRIC) war nicht verblindet. Es handelt sich um eine offene (Open Label) Studie, deren Design in dieser Form mit den Zulassungsbehörden abgestimmt war. Weder der Prüfarzt noch der Patient waren gegenüber der Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten erfolgte internationalen Standards entsprechend anhand der Sicherheitspopulation, d.h. aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Für die Analyse wurden die Patienten der tatsächlich verabreichten Medikation zugeordnet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung zu unerwünschten Ereignissen auf der Basis naiver Proportionen ist wegen der längeren Beobachtungsdauer im Interventionsarm potenziell verzerrt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der deutlich längeren Behandlungs- und Beobachtungsdauer im Interventionsarm (mediane Behandlungsdauer 4,8 Monate) gegenüber dem Vergleichsarm (mediane Behandlungsdauer 1,5 – 2 Monate) ist eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht auszuschließen, da bei längerem Behandlungszeitraum mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ deshalb als „hoch“ eingestuft.

Tabelle 4-94 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie NO25026 (BRIM-3)

Studie: NO25026 (BRIM-3)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Vollpublikation: Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. The New England journal of medicine. 2011;364(26):2507-16. Epub 2011/06/07.	Chapman 2011 (47)
Studienregister: ClinicalTrials.gov. NCT01006980: A Study of RO5185426 in Comparison With Dacarbazine in Previously Untreated Patients With Metastatic Melanoma (BRIM-3)	NCT01006980 (80)
Dossier: Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Vemurafenib (Zelboraf®). Modul 4A. Stand: 02.09. 2013.	Dossier Vemurafenib (84)

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie NO25026 (BRIM-3) ist eine randomisierte kontrollierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie NO25026 (BRIM-3) war nicht verblindet. Unterschiedliche Darreichungsformen (Vemurafenib: oral, Dacarbazin: i.v.) lassen eine Verblindung ohne die Verwendung einer double-dummy Technik nicht zu, die jedoch für die Patienten als nicht zumutbar angesehen wurde. Die unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile der Wirstoffe Vemurafenib und Dacarbazin machen eine Verblindung zudem obsolet (84).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie NO25026 (BRIM-3) war nicht verblindet. Unterschiedliche Darreichungsformen (Vemurafenib: oral, Dacarbazin: i.v.) lassen eine Verblindung ohne die Verwendung einer double-dummy Technik nicht zu, die jedoch für die Patienten als nicht zumutbar angesehen wurde. Die unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile der Wirstoffe Vemurafenib und Dacarbazin machen eine Verblindung zudem obsolet (84).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist nicht auszugehen, da eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz vorlag, die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte gab. Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen sowie der charakteristischen Nebenwirkungsprofile der eingesetzten Medikamente wurde ein offenes Studiendesign gewählt, allerdings führt eine fehlende Verblindung – insofern die Geheimhaltung der Gruppenzuteilung wie im vorliegenden Fall gewährleistet ist – nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Aussagesicherheit, sondern ist lediglich bei der endpunktspezifischen Bewertung subjektiv erfasster Zielgrößen zu berücksichtigen (4, 105-107). Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Studie NO25026 (BRIM-3) daher als „niedrig“ eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei der Studie NO25026 (BRIM-3) handelt es sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Anteil der Patienten, die die Therapie aufgrund einer Progression beendet hatten und eine weitere antineoplastische Therapie erhielten, war im Dacarbazin-Arm höher als im Vemurafenib-Arm (13% vs. 29% beim ersten Datenschnitt). Nach dem ersten Datenschnitt muss außerdem der Einfluss des Cross-overs aus dem Dacarbazin-Arm in den Vemurafenib-Arm berücksichtigt werden (15% beim 2. Datenschnitt bis 25% beim 5. Datenschnitt).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen sowie der charakteristischen Nebenwirkungsprofile der eingesetzten Medikamente wurde ein offenes Studiendesign gewählt, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als äußerst gering einzuschätzen, da die Erhebung des Gesamtüberlebens unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist. Allerdings war der Anteil der Patienten, die aufgrund einer Progression die Studientherapie beendet hatten und eine andere Behandlung des Melanoms erhielten, im Dacarbazin-Arm relevant höher als im Vemurafenib-Arm. Darüber hinaus muss der Einfluss des Cross-overs aus dem Dacarbazin-Arm in den Vemurafenib-Arm berücksichtigt werden, weshalb die Ergebnisse insbesondere ab dem 2. Datenschnitt verstärkt verzerrt sind. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ deshalb als „hoch“ eingestuft.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei der Studie NO25026 (BRIM-3) handelt es sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Beim ersten Datenschnitt wurden > 10% der Patienten nicht bei der Auswertung der Ergebnisse berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der Verletzung des ITT-Prinzips kann eine relevante Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ deshalb als „hoch“ eingestuft.

Endpunkt: Tumoransprechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie NO25026 (BRIM-3) handelt es sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Insgesamt wurden > 10% der Patienten nicht in der Auswertung berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der Verletzung des ITT-Prinzips kann eine relevante Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Tumoransprechen“ deshalb als „hoch“ eingestuft.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik: Schmerz (VAS-Schmerz)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie NO25026 (BRIM-3) handelt es sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Insgesamt wurden > 10% der Patienten nicht in der Auswertung berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da die Erhebung dieses Endpunktes nur bis 28 Tage nach Progress erfolgte, in der Kontrollgruppe jedoch eine deutlich kürzeres progressionsfreies Überleben beobachtet wurde, ist von einem Unterschied in den Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen auszugehen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns, der Verletzung des ITT-Prinzips sowie der unterschiedlichen Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen kann eine relevante Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schmerz (VAS-Schmerz)“ deshalb als „hoch“ eingestuft.

Endpunkt: <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M)</u>

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei der Studie NO25026 (BRIM-3) handelt es sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Insgesamt wurden > 10% der Patienten nicht in der Auswertung berücksichtigt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Da die Erhebung dieses Endpunktes nur bis 28 Tage nach Progress erfolgte, in der Kontrollgruppe jedoch eine deutlich kürzeres progressionsfreies Überleben beobachtet wurde, ist von einem Unterschied in den Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen auszugehen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns, der Verletzung des ITT-Prinzips sowie der unterschiedlichen Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen kann eine relevante Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M)“ deshalb als „hoch“ eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Bei der Studie NO25026 (BRIM-3) handelt es sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten erfolgte internationalen Standards entsprechend anhand der Sicherheitspopulation, d.h. aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Für die Analyse wurden die Patienten der tatsächlich verabreichten Medikation zugeordnet.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Ergebnisse auf der Basis naiver Proportionen ist wegen der längeren Beobachtungsdauer im Interventionsarm potenziell verzerrt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der deutlich längeren Behandlungs- und Beobachtungsdauer im Interventionsarm (mediane Behandlungsdauer 3,1 Monate) gegenüber dem Vergleichsarm (mediane Behandlungsdauer 0,76 Monate) ist eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse nicht auszuschließen, da bei längerem Behandlungszeitraum mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Verträglichkeit“ deshalb als „hoch“ eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O’Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und

es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante 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 Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung

bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: