Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dabrafenib (Tafinlar®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 4 A

Kombinationstherapie mit Trametinib *zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation*

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 16.09.2015

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **7**
Abkürzungsverzeichnis **10**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 14
4.2 Methodik 27
4.2.1 Fragestellung 27
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 27
4.2.3 Informationsbeschaffung 30
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 30
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 31
4.2.3.3 Suche in Studienregistern 32
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien 33
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 33
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 35
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 35
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 35
4.2.5.3 Meta-Analysen 44
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 45
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 46
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 49
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 51
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 51
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 51
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 51
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 54
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 55
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 56
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 57
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 57
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 65
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 66
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT 67
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT 67
4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT 74
4.3.1.3.1.3 Tumoransprechen – RCT 79
4.3.1.3.1.4 Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30) – RCT 85
4.3.1.3.1.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30) – RCT 95

4.3.1.3.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) – RCT 104
4.3.1.3.1.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M) – RCT 109
4.3.1.3.1.8 Verträglichkeit – RCT 114
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 133
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 149
4.3.2 Weitere Unterlagen 153
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 157
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 157
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 157
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 158
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 158
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 160
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 161
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 161
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 161
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 162
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 162
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 163
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 164
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 164
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 164
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 164
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 164
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 165
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen 165
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 167
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 167
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 170
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 181
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 182
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 182
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 182
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 182
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 182
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien 184
4.7 Referenzliste 185
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 198
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern 205
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 208

Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)..... 209
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 228
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 241

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien für die Bewertung .. 15
Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens: Dabrafenib plus Trametinib vs. Vemurafenib 22
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien für die Bewertung .. 30
Tabelle 4-4: Übersicht über die für die Nutzenbewertung relevanten Systemorganklassen 43
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 52
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 53
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 55
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 57
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 58
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 59
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 59
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 65
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 66
Tabelle 4-14: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“ 68
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 68
Tabelle 4-16: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 70
Tabelle 4-17: Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben“ 75
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 75
Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 76
Tabelle 4-20: Operationalisierung von „Tumoransprechen“ 80
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Tumoransprechen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 81
Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 82
Tabelle 4-23: Operationalisierung von „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ 86

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 86
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 87
Tabelle 4-26: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ ... 96
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 96
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 97
Tabelle 4-29: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)“ ... 105
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 105
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 106
Tabelle 4-32: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M)“ 110
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 110
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 111
Tabelle 4-35: Operationalisierung von „Verträglichkeit“ ... 115
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Verträglichkeit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 116
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 118
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse ... 119
Tabelle 4-39: Subgruppenanalysen für „Gesamtüberleben“ (Datenschnitt: 17. April 2014). 133
Tabelle 4-40: Subgruppenanalysen für „Gesamtüberleben“ (Datenschnitt: 13. März 2015). 137
Tabelle 4-41: Subgruppenanalysen für „Progressionsfreies Überleben“ ... 140
Tabelle 4-42: Subgruppenanalysen für „Gesamtansprechrate“ ... 144
Tabelle 4-43: Subgruppenanalysen für „Verträglichkeit“ nach „Alter“ ... 145
Tabelle 4-44: Subgruppenanalysen für „Verträglichkeit“ nach „Geschlecht“ ... 146
Tabelle 4-45: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche ... 158

Tabelle 4-46: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden ... 158
Tabelle 4-47: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 159
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche ... 159
Tabelle 4-49: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche ... 160
Tabelle 4-50: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien ... 162
Tabelle 4-51: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 162
Tabelle 4-52: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 163
Tabelle 4-53: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 165
Tabelle 4-54: Ausmaß des Zusatznutzens: Dabrafenib plus Trametinib vs. Vemurafenib ... 176
Tabelle 4-55: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens ... 181
Tabelle 4-56: Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE ... 199
Tabelle 4-57: Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE ... 200
Tabelle 4-58: Bibliographische Literaturrecherche in der Cochrane-Library: Cochrane Database of Systematic Reviews ... 202
Tabelle 4-59: Bibliographische Literaturrecherche in der Cochrane-Library: Cochrane Central Register of Controlled Trials ... 203
Tabelle 4-60: Suche im Studienregister ClinicalTrials.gov ... 205
Tabelle 4-61: Suche im Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund ... 206
Tabelle 4-62: Suche im Studienregister EU Clinical Trials Register ... 206
Tabelle 4-63: Suche im ICTRP Search Portal ... 206
Tabelle 4-64 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem Studienregister ClinicalTrials.gov ... 209
Tabelle 4-65 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund ... 216
Tabelle 4-66 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem Studienregister EU Clinical Trials Register ... 218
Tabelle 4-67 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem ICTRP Search Portal 220
Tabelle 4-68 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie COMBI-v (MEK116513) ... 229
Tabelle 4-69 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie COMBI-v ... 242

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 54

Abbildung 4-2: Design der Zulassungsstudie COMBI-v 61

Abbildung 4-3: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 71

Abbildung 4-4: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 77

Abbildung 4-5: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Dauer des Ansprechens 83

Abbildung 4-6: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Fatigue – Kaplan-Meier-Kurven 89

Abbildung 4-7: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Übelkeit/Erbrechen – Kaplan-Meier-Kurven 90

Abbildung 4-8: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schmerzen – Kaplan-Meier-Kurven 90

Abbildung 4-9: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Dyspnoe – Kaplan-Meier-Kurven 91

Abbildung 4-10: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schlaflosigkeit – Kaplan-Meier-Kurven 91

Abbildung 4-11: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Appetitverlust – Kaplan-Meier-Kurven 92

Abbildung 4-12: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Obstipation – Kaplan-Meier-Kurven 92

Abbildung 4-13: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Diarrhö – Kaplan-Meier-Kurven 93

Abbildung 4-14: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität – Kaplan-Meier-Kurven 99

Abbildung 4-15: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Körperliche Funktion – Kaplan-Meier-Kurven 99

Abbildung 4-16: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Rollenfunktion – Kaplan-Meier-Kurven 100

Abbildung 4-17: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Emotionale Funktion – Kaplan-Meier-Kurven 100

Abbildung 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Kognitive Funktion – Kaplan-Meier-Kurven 101

Abbildung 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Soziale Funktion – Kaplan-Meier-Kurven 101

Abbildung 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kaplan-Meier-Kurven 107

Abbildung 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kaplan-Meier-Kurven 112

Abbildung 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse – Kaplan-Meier-Kurven 122

Abbildung 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) – Kaplan-Meier-Kurven 122

Abbildung 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Kaplan-Meier-Kurven 123

Abbildung 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten – Kaplan-Meier-Kurven 123

Abbildung 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Kaplan-Meier-Kurven 124

Abbildung 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Kaplan-Meier-Kurven 124

Abbildung 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes – Kaplan-Meier-Kurven 125

Abbildung 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen – Kaplan-Meier-Kurven 125

Abbildung 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Erkrankungen des Nervensystems – Kaplan-Meier-Kurven 126

Abbildung 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Skelettmuskulatur-, Bindegewebe- und Knochenerkrankungen – Kaplan-Meier-Kurven 126

Abbildung 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Ernährungs- und Stoffwechselstörungen – Kaplan-Meier-Kurven 127
Abbildung 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Augenerkrankungen – Kaplan-Meier-Kurven 127
Abbildung 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Gefäßerkrankungen – Kaplan-Meier-Kurven 128
Abbildung 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Herzerkrankungen – Kaplan-Meier-Kurven 128
Abbildung 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums – Kaplan-Meier-Kurven 129
Abbildung 4-37: Gesamtüberleben in der Studie COMBI-d 154
Abbildung 4-38: Flow-Chart zum Patientenfluss in der Studie COMBI-v (Interimsanalyse vom 17. April 2014) 240

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartataminotransferase
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
bid	bis in die (lat., zweimal täglich)
BRAF	Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Complete response
CSR	Clinical Study Report
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMSO	Dimethylsulfoxid
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
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
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
FACT-M	Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GM-CSF	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus

HR	Hazard Ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
IIT	Investigator Initiated Trial
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IVRS	Interactive Voice Response System
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktatdehydrogenase
LLN	Lower limit of normal
LVEF	Left ventricular ejection fraction
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
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
NCI	National Cancer Institute
n. e.	Nicht erreicht
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
ORR	Overall response rate
OS	Overall survival
PFS	Progression-free survival
PR	Partial response
PT	Preferred Term
qd	quaqua die (lat., einmal täglich)
QTcB	QT-Intervall korrigiert nach der Methode von Bazett
RCT	Randomized Controlled Trial
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RR	Risk Ratio

SD	Standardabweichung
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
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper limit of normal
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	World Health Organization

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 der vorliegenden Untersuchung ist es, Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Dabrafenib (Tafinlar®) in Kombination mit Trametinib (Mekinist®) im Vergleich zu Vemurafenib bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom auf Grundlage der besten verfügbaren Evidenz zu ermitteln. Die Bewertung soll hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte *Mortalität* (Gesamtüberleben), *Morbidität* (progressionsfreies Überleben, Tumoransprechen, Krankheitssymptomatik), *gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Verträglichkeit* erfolgen.

Datenquellen

Die Bewertung wurde auf Grundlage randomisierter klinischer Studien vorgenommen. Hierzu wurden alle Studien zu Trametinib sowie Dabrafenib 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 Suchregistern 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 oder Dabrafenib im Indikationsgebiet „Melanom“ gesucht. Die Auswahl der relevanten Studien wurde anhand von prädefinierten Selektionskriterien durch zwei Reviewer unabhängig voneinander vorgenommen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Selektion von Studien für die Nutzenbewertung der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie basierte auf vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien. Eine Übersicht über diese Kriterien ist in Tabelle 4-1 dargestellt.

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

Einschlusskriterien		
E1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom
E2	Intervention	Dabrafenib (Tafinlar®) in Kombination mit Trametinib (Mekinist®)
E3	Vergleichstherapie	Vemurafenib
E4	Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte: • Gesamtüberleben • Progressionsfreies Überleben • Tumoransprechen • Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30, EQ-5D, FACT-M) • Verträglichkeit
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	
A3	Tierexperimentelle Studien, In-vitro-Untersuchungen	
Abkürzungen: BRAF, Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; 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; FACT-M, Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma; RCT, Randomized Controlled Trial		

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

Da sie die höchste Ergebnissicherheit aufweisen, wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen (Evidenzstufe 1b). Zur Bewertung der Aussagekraft der vorgelegten Nachweise wurde außerdem das Verzerrungspotenzial der relevanten Studien beurteilt. Entsprechend den Vorgaben der AM-NutzenV wurden dabei sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Aspekte berücksichtigt. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt waren. Unter einer relevanten Verzerrung wurde verstanden, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden. Da nur eine Studie in die Bewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Bewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie COMBI-v (MEK116513), in der Wirksamkeit und Sicherheit der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib bei Patienten mit nicht-resezierbarem (Stadium IIIc) oder metastasiertem (Stadium IV) BRAF-V600E/K-Mutation-positivem Melanom untersucht wurden. Auf Basis der Ergebnisse einer geplanten Interimsanalyse vom 17. April 2014, in der die prädefinierte Grenze für einen vorzeitigen Studienabbruch überschritten wurde, wurde die Studie aufgrund der Überlegenheit der Kombination in Bezug auf die Verbesserung des Gesamtüberlebens protokollgemäß am 14. Juli 2014 beendet und Patienten im Vemurafenib-Arm der Wechsel in den Kombinationsarm gestattet. Ein zweiter Datenschnitt wurde am 13. März 2015 durchgeführt, im Rahmen dessen die weitere Nachbeobachtung der Patienten in Bezug auf das Gesamtüberleben ausgewertet wurde. Die Ergebnisse lassen sich für die patientenrelevanten Endpunkte wie folgt zusammenfassen (siehe Tabelle 4-2):

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben war der primäre Endpunkt der Studie COMBI-v. Bei der Interimsanalyse im April 2014 konnte unter der Kombinationstherapie bereits eine signifikante Senkung des Mortalitätsrisikos nachgewiesen werden (HR = 0,69 [0,53-0,89]; p = 0,005). Auch die Ergebnisse des zweiten Datenschnitts belegen eine signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos um 34% unter Dabrafenib und Trametinib und bestätigen somit die Überlegenheit der Kombinationstherapie (HR = 0,66 [0,53-0,81]; p < 0,001). Das mediane Gesamtüberleben konnte dabei um 7,6 Monate von 18,0 Monaten im Vemurafenib-Arm auf 25,6 Monate im Dabrafenib-Trametinib-Arm verlängert werden.

Progressionsfreies Überleben

Auch in Bezug auf das progressionsfreie Überleben ergab die Auswertung der Interimsanalyse einen klaren Vorteil für die Kombinationstherapie. So verlängerte sich das mediane progressionsfreie Überleben von 7,3 Monaten im Vemurafenib-Arm auf 11,4 Monate im Kombinationsarm. Dies entspricht einer signifikanten Reduktion des Progressions- bzw. Mortalitätsrisikos unter der Kombinationstherapie um 44% (HR = 0,56 [0,46-0,69]; p < 0,001).

Tumoransprechen

Die Gesamtansprechrate war im Dabrafenib-Trametinib-Arm ebenfalls signifikant höher als im Komparator-Arm (64% vs. 51%; p = 0,0006) und bestätigt damit die deutliche Überlegenheit der Kombination. Auch die mediane Dauer des Ansprechens war mit 13,8 Monaten im Kombinationsarm erheblich länger als im Vergleichsarm (7,5 Monate).

Krankheitssymptomatik

Die krankheitsbedingten Symptome wurden in der COMBI-v-Studie mit Hilfe des **EORTC-QLQ-C30**-Fragebogens erhoben. Um die variablen Beobachtungszeiten in den beiden Studienarmen adäquat zu berücksichtigen, erfolgte die Auswertung der Ergebnisse auf Basis von Time-to-Event-Analysen. Wie die Ergebnisse dieser Analysen zeigen, war die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik für die Mehrzahl der untersuchten Symptome unter der Kombinationstherapie länger als unter Vemurafenib. Für die Symptome Schmerzen, Schlaflosigkeit, Übelkeit/Erbrechen, Appetitverlust und Diarrhö konnte ein statistisch signifikanter Vorteil für Dabrafenib und Trametinib nachgewiesen werden. Die Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen waren dabei bereits beim ersten Erhebungszeitpunkt acht Wochen nach Therapiebeginn ersichtlich und blieben über den gesamten Beobachtungszeitraum stabil. Dagegen ergab sich lediglich für das Symptom Obstipation ein Unterschied zugunsten von Vemurafenib, der aber vermutlich auf die unter Vemurafenib auftretenden Diarrhöen zurückzuführen ist und somit eher einen Nachteil der Vergleichstherapie reflektiert.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mit Hilfe der Lebensqualitätsskalen des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens, der visuellen Analogskala des EQ-5D sowie der Melanom-spezifischen Subskala des FACT-M erhoben. Analog zur Operationalisierung der Krankheitssymptomatik erfolgte die Auswertung der Ergebnisse auf Basis von Überlebenszeitanalysen. Bei der Auswertung des **EORTC-QLQ-C30** zeigte sich auf Basis der Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung sowohl für die Globalbeurteilung „allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität“ als auch für alle fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) ein statistisch signifikanter Vorteil für Dabrafenib und Trametinib. Auch für den **EQ-5D** und den **FACT-M**, der speziell zur Erfassung spezifischer mit der Erkrankung assoziierter Probleme entwickelt wurde, war die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität unter der Kombination signifikant länger als unter Vemurafenib. Wie bei der Erhebung des Gesamtüberlebens und der Symptome zeigten sich die Wirksamkeitsunterschiede zwischen den beiden Therapien auch bei den Ergebnissen zur Lebensqualität bereits sehr früh nach Behandlungsbeginn und wurden über den gesamten Beobachtungszeitraum beibehalten.

Verträglichkeit

Da die mediane Behandlungsdauer im Dabrafenib-Trametinib-Arm deutlich länger war als im Vemurafenib-Arm (10,0 Monate vs. 6,0 Monate), wurde für alle Operationalisierungen eine Auswertung der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses mit Hilfe von Überlebenszeitanalysen durchgeführt. Wie die Ergebnisse dieser Analysen zeigen, war die

Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE Grad ≥ 3) im Kombinationsarm signifikant länger als im Komparator-Arm (HR = 0,645 [0,53-0,78]; p < 0,0001). Auch auf Ebene der einzelnen Organsysteme konnte für die SOCs „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes", „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen" und „Skelettmuskulatur-, Bindegewebe- und Knochenerkrankungen" jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Kombinationstherapie nachgewiesen werden. Dagegen zeigte sich lediglich für die Systemorganklasse „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums" ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Dabrafenib und Trametinib. Von besonderer Bedeutung ist hierbei der protektive Effekt der Kombination in Bezug auf das Auftreten kutaner Zweitneoplasien (Plattenepithelkarzinome, Keratoakanthome, neue primäre Melanome) sowie anderer hyperproliferativer Hautläsionen, die typische Nebenwirkungen der BRAF-Inhibitor-Monotherapie darstellen. Zusammenfassend ergibt sich damit ein geringerer Schaden der Dabrafenib-Trametinib-Therapie gegenüber Vemurafenib.

Zusammenfassung

Wie die vorgelegten Daten belegen, führt die Kombinationstherapie mit Dabrafenib und Trametinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib zu einer statistisch signifikanten, bislang nicht erreichten erheblichen Verlängerung des Gesamtüberlebens, einer klaren Verzögerung der Krankheitsprogression, einer Verbesserung der Remissionsraten und der Ansprechdauer sowie einer für die Patienten spürbar längeren Stabilisierung der belastenden Krankheitssymptomatik, des allgemeinen Gesundheitszustands und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei gleichzeitiger Verminderung von unter anderem schweren Nebenwirkungen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Standardtherapie für Patienten mit fortgeschrittenem BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom bestand bislang in der Monotherapie mit einem der beiden BRAF-Inhibitoren Vemurafenib oder Dabrafenib, für die gegenüber Dacarbazin erstmals eine Verlängerung des Gesamtüberlebens gezeigt werden konnte. Allerdings kommt es durch die Entwicklung von Therapieresistenzen aufgrund einer Reaktivierung des MAPK-Signalwegs im Median nach 6 bis 7 Monaten zur erneuten Krankheitsprogression. Darüber hinaus ist die Behandlung mit BRAF-Inhibitoren mit einem vermehrten Auftreten kutaner Zweitneoplasien assoziiert, die vermutlich durch eine paradoxe Aktivierung des MAPK-Signalwegs in BRAF-Wildtyp-Zellen bedingt sind. Mit der Einführung der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie steht nun erstmals eine Therapieoption zur Verfügung, die durch die gleichzeitige Hemmung

von BRAF und MEK die Resistenzentwicklung und damit die Progression verzögern und die paradoxe Aktivierung des Signalwegs in gesunden Zellen verhindern kann.

Die Nutzenbewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten Studie COMBI-v, in der Wirksamkeit und Sicherheit der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib bei Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom evaluiert wurden. Aufgrund der hohen Evidenzstufe (Evidenzstufe Ib), der guten Studienqualität sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte ist die Aussagekraft der Nachweise als „hoch“ einzuschätzen. Eine valide Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens ist deshalb mit hoher Ergebnissicherheit möglich. Auf Grundlage der erbrachten Nachweise begründet sich der Zusatznutzen der Dabrafenib-Trametinib-Kombination gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib im Hinblick auf die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit dabei wie folgt (Tabelle 4-2):

Mortalität

In der Nutzenkategorie „Mortalität“ ergibt sich der Zusatznutzen von Dabrafenib und Trametinib aus der gegenüber Vemurafenib beeindruckenden Senkung des Mortalitätsrisikos, das bereits zum Zeitpunkt der Interimsanalyse nachgewiesen werden konnte und zu einer vorzeitigen Beendigung der Studie aufgrund außerordentlicher Wirksamkeit führte (HR = 0,69 [0,53-0,89]; p = 0,005). Die Nachhaltigkeit des Therapieeffekts wird außerdem durch die Ergebnisse des zweiten Datenschnitts bestätigt, bei dem sich ebenfalls ein signifikanter Überlebensvorteil für Patienten unter der Kombination sowie eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von 18,0 Monaten in der Vemurafenib-Gruppe auf 25,6 Monate in der Dabrafenib-Trametinib-Gruppe zeigte (HR = 0,66 [0,53-0,81]; p < 0,001). Dieses Ergebnis ist umso bemerkenswerter, als die mediane Überlebenszeit im Vemurafenib-Arm aufgrund des vermehrten Einsatzes überlebensverlängernder Folgetherapien sowie des nach der Interimsanalyse erlaubten Therapiewechsels zur Dabrafenib-Trametinib-Kombination durch die Auswertung nach dem ITT-Prinzip eher überschätzt wird und der wahre Therapieeffekt der Kombination vermutlich noch größer ist. Tatsächlich lag die mediane Überlebenszeit unter der Vemurafenib-Therapie in früheren Studien im Anwendungsgebiet lediglich bei 12,0 bis 15,9 Monaten. Unter der Kombinationstherapie wird somit eine im vorliegenden Anwendungsgebiet bislang nicht erreichte erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer auf über zwei Jahre erzielt. Gemäß den Vorgaben der AM-NutzenV ist der Zusatznutzen von Dabrafenib und Trametinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib in der Nutzendimension „Mortalität“ deshalb als **erheblich** einzustufen.

Morbidität

Wie die Ergebnisse zu den Morbiditätsendpunkten zeigen, wird unter der Dabrafenib-Trametinib-Therapie außerdem eine langfristige Stabilisierung des Krankheitsgeschehens sowie eine schnelle und lang andauernde Kontrolle der belastenden Krankheitssymptome erreicht. Die Symptome der Erkrankung und insbesondere die mit der Progression verbundene Verschlechterung der Symptomatik stellen eine für die Patienten bedeutende Krankheitslast dar, die zu einer gravierenden Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität führt. Mit der Verzögerung der Progression und der Stabilisierung der Krankheitssymptomatik kommt es somit zu einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung. Darüber hinaus sind die anhaltende Reduktion der Tumorlast und die verzögerte Tumorprogression auch durch die Wahrnehmung einer längerfristigen Krankheitskontrolle sowie den Abstand von einer lebensbedrohlichen Situation für die Patienten als spürbare Verbesserung der Erkrankung erfahrbar. Nach den Kriterien der AM-NutzenV und der Bewertungspraxis des G-BA sowie unter Berücksichtigung der Größe der beobachteten Effekte ergibt sich somit in der Nutzenkategorie „Morbidität“ ein **beträchtlicher Zusatznutzen** der Kombination gegenüber Vemurafenib.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Erfassung von Lebensqualitätsparametern mit Hilfe standardisierter, validierter Fragebögen ergab außerdem, dass die Kombinationstherapie im Vergleich zu Vemurafenib einen deutlich längeren Erhalt des allgemeinen Gesundheitszustandes und der Lebensqualität bewirkt. Die Vorteile der Dabrafenib-Trametinib-Therapie in der Nutzendimension „Lebensqualität“ unterstützen damit die Ergebnisse zu den Morbiditätsendpunkten und bestätigen die für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung unter der Kombination. Dies ist insbesondere deshalb von Bedeutung, da einem Erhalt der Lebensqualität in der palliativen Therapiesituation, in der gewöhnlich keine Heilung mehr zu erwarten ist, ein hoher Stellenwert beigemessen wird. Entsprechend den Kriterien der AM-NutzenV sowie der Bewertungspraxis des G-BA ergibt sich gegenüber Vemurafenib deshalb auch im Hinblick auf die Nutzenkategorie „Lebensqualität“ ein **beträchtlicher Zusatznutzen** der Kombination.

Verträglichkeit

Wie die Ergebnisse der COMBI-v-Studie zeigen, ist die Behandlung mit Dabrafenib und Trametinib im Vergleich zu Vemurafenib außerdem mit einer relevanten Vermeidung von teilweise gravierenden Nebenwirkungen assoziiert. Ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Dabrafenib-Trametinib-Therapie zeigte sich sowohl für die Gesamtrate an schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE Grad ≥ 3) sowie für die SOCs „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“, „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen“ und „Skelettmuskulatur-, Bindegewebe- und Knochenerkrankungen“. Von besonderer Bedeutung ist hierbei die protektive Wirkung der Kombination gegenüber der Entwicklung

sekundärer Hauttumoren wie kutaner Plattenepithelkarzinome oder Keratoakanthome (abgebildet durch „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen"), die als Klasseneffekt der BRAF-Inhibitoren auftreten. So sieht die DGHO die Entstehung von Zweitneoplasien als eine zwar nicht lebensbedrohliche, aber doch beunruhigende Nebenwirkung der BRAF-Inhibitoren an und auch die EMA betont, dass sowohl das Risiko als auch das tatsächliche Auftreten dieser Tumoren eine bedeutende Zusatzbelastung für die Patienten darstellt. Im Vergleich zu Vemurafenib wird unter der Kombination somit eine relevante Vermeidung schwerer/schwerwiegender Nebenwirkungen sowie eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen erreicht. Der größere Schaden geringen Ausmaßes bezüglich einer einzelnen Systemorganklasse (Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums) wird dabei durch den geringeren Schaden beträchtlichen Ausmaßes hinsichtlich der anderen Schadensendpunkte mehr als aufgewogen. Nach den Vorgaben der AM-NutzenV ist daher in der Kategorie „Verträglichkeit" insgesamt ebenfalls ein **beträchtlicher Zusatznutzens** für die Kombination abzuleiten.

Fazit

In der Gesamtschau verbleiben also ausschließlich positive Effekte, wobei eine „nachhaltige, bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens" im Sinne der AM-NutzenV erzielt wird, insbesondere eine „erheblichen Verlängerung der Lebensdauer", eine für die Patienten „spürbare Linderung der Erkrankung", eine „relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen" sowie eine „bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen". Dabei ist insbesondere die Tatsache, dass die Verlängerung der Überlebenszeit nicht mit Einbußen in der Lebensqualität erkauft, sondern sogar mit einem längeren Erhalt der Lebensqualität verbunden ist, von hohem patientenrelevantem Nutzen. So stellt auch der G-BA fest, dass in der Palliativsituation im vorliegenden Indikationsgebiet neben einer Überlebensverlängerung und der Vermeidung von Nebenwirkungen Symptomkontrolle und Lebensqualität für die Patienten von herausragender Bedeutung sind. Die Aussagen zum Zusatznutzen der Dabrafenib-Trametinib-Therapie werden zudem durch die Ergebnisse der Studien COMBI-d und BRF113220 unterstützt, in denen die Wirksamkeit der Kombination im vorliegenden Anwendungsgebiet im Vergleich zur Monotherapie mit dem BRAF-Inhibitor Dabrafenib untersucht wurde. Auch hier konnte unter der Kombination eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer sowie eine deutliche Verminderung der für die BRAF-Inhibitoren typischen kutanen Nebenwirkungen erreicht werden. Nach den Vorgaben der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Effektstärken, der einheitlichen Effektrichtung, des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung ist der Zusatznutzen der Dabrafenib-Trametinib-Kombination damit für alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet mit hoher Aussagesicherheit als **erheblich** einzustufen.

Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens: Dabrafenib plus Trametinib vs. Vemurafenib

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Dabrafenib plus Trametinib vs. Vemurafenib** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit***	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität		
Gesamtüberleben	1. Datenschnitt (17.04.2014): Median: n. e. vs. 17,2 Monate HR: 0,69 [0,53 – 0,89] p = 0,005 2. Datenschnitt (13.03.2015): Median: 25,6 vs. 18,0 Monate HR: 0,66 [0,53 – 0,81] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch†	**Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich**
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben	Median: 11,4 vs. 7,3 Monate HR: 0,56 [0,46 – 0,69] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Tumoransprechen		**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Gesamtansprechrate	64% vs. 51% RR: 1,25 [1,10 – 1,42] p = 0,0006	
Dauer des Ansprechens	Median: 13,8 vs. 7,5 Monate Wahrscheinlichkeit: hoch	
Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung‡		
Fatigue	Median: 5,3 vs. 3,7 Monate HR: 0,85 [0,71 – 1,03] p = 0,1043	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Übelkeit/Erbrechen	Median: 15,6 vs. 9,3 Monate HR: 0,78 [0,62 – 0,99] p = 0,0393	
Schmerzen	Median: 13,6 vs. 5,8 Monate HR: 0,61 [0,49 – 0,76] p < 0,0001	
Dyspnoe	Median: n. e. HR: 0,84 [0,65 – 1,08] p = 0,1786	

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Dabrafenib plus Trametinib vs. Vemurafenib** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit**[*]	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Schlaflosigkeit	Median: n.e. vs. 8,3 Monate HR: 0,52 [0,40 – 0,67] p < 0,0001	
Appetitverlust	Median: n.e. vs. 9,2 Monate HR: 0,48 [0,37 – 0,62] p < 0,0001	
Obstipation	Median: n. e. HR: 1,41 [1,05 – 1,90] p = 0,0233	
Diarrhö	Median: 18,5 vs. 5,55 Monate HR: 0,51 [0,40 – 0,64] p < 0,0001	
	Wahrscheinlichkeit: hoch[**]	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung[‡]		
Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität	Median: 11,1 vs. 5,6 Monate HR: 0,64 [0,51 – 0,79] p < 0,0001	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Körperliche Funktion	Median: 15,2 vs. 7,4 Monate HR: 0,66 [0,53 – 0,83] p = 0,0005	
Rollenfunktion	Median: 9,2 vs. 5,55 Monate HR: 0,69 [0,56 – 0,85] p = 0,0006	
Emotionale Funktion	Median: n. e. vs. 13,3 Monate HR: 0,70 [0,54 – 0,91] p = 0,0080	
Kognitive Funktion	Median: 9,4 vs. 7,4 Monate HR: 0,77 [0,62 – 0,96] p = 0,0204	
Soziale Funktion	Median: 12,3 vs. 5,55 Monate HR: 0,59 [0,47 – 0,73] p < 0,0001	
	Wahrscheinlichkeit: hoch[**]	

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Dabrafenib plus Trametinib vs. Vemurafenib** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit**[*]	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) – Zeit bis zur Verschlechterung[§]		
VAS Score	Median: 11,4 vs. 5,55 Monate HR: 0,63 [0,50 – 0,78] p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: hoch[**]	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M) – Zeit bis zur Verschlechterung[$]		
Melanoma Subscale	Median: n. e. vs. 7,4 Monate HR: 0,665 [0,53 – 0,84] p = 0,0005 Wahrscheinlichkeit: hoch[**]	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Verträglichkeit		
Unerwünschte Ereignisse – Zeit bis zum (ersten) Ereignis		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)	Median: 10,1 vs. 2,7 Monate HR: 0,645 [0,53 – 0,78] p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: hoch[£]	**Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Median: n. e. HR: 1,03 [0,80 – 1,32] p = 0,8189	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	Median: n. e. HR: 1,01 [0,66 – 1,55] p = 0,9572	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SOCs) – Zeit bis zum (ersten) Ereignis		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Median: 1,0 vs. 1,3 Monate HR: 1,17 [0,98 – 1,39] p = 0,0754	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Median: 2,5 vs. 1,4 Monate HR: 0,84 [0,70 – 1,00] p = 0,0526	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Median: 3,6 vs. 0,3 Monate HR: 0,29 [0,24 – 0,35] p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: hoch[£]	**Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich**

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Dabrafenib plus Trametinib vs. Vemurafenib** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit***	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	Median: n.e. HR: 0,17 [0,12 – 0,24] p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: hoch£	**Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich**
Erkrankungen des Nervensystems	Median: 10,1 vs. 14,4 Monate HR: 1,09 [0,88 – 1,35] p = 0,4254	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebe- und Knochenerkrankungen	Median: 10,0 vs. 1,0 Monate HR: 0,48 [0,40 – 0,59] p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: hoch£	**Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich**
Ernährungs- und Stoffwechselstörungen	Median: n. e. HR: 0,88 [0,67 – 1,15] p = 0,3424	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Augenerkrankungen	Median: n. e. HR: 0,82 [0,60 – 1,13] p = 0,2281	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Gefäßerkrankungen	Median: n. e. HR: 1,27 [0,98 – 1,64] p = 0,0687	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Herzerkrankungen	Median: n. e. HR: 0,91 [0,59 – 1,41] p = 0,6749	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Median: n. e. HR: 1,36 [1,04 – 1,78] p = 0,0229 Wahrscheinlichkeit: niedrig	**Größerer Schaden, Ausmaß: gering**

* Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen

† Einstufung der Ergebnissicherheit als „hoch“, da sich eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch den größeren Anteil an Patienten im Vergleichsarm, die überlebensverlängernde Folgetherapie erhielten bzw. nach dem ersten Datenschnitt in den Dabrafenib-Trametinib-Arm wechselten, zuungunsten der Kombinationstherapie auswirkt (siehe Abschnitt 4.4.1)

‡ eine Verminderung des Scores um mindestens 10 Punkte wurde als Verschlechterung angesehen

** Einstufung der Ergebnissicherheit als „hoch“, da sowohl Richtung als auch Größe der beobachteten Effekte mit denen objektiv erfasster Zielgrößen wie dem progressionsfreie Überleben, dem Tumoransprechen und dem Auftreten unerwünschter Ereignisse korrelieren, die wiederum in direktem Zusammenhang mit der belastenden Krankheitssymptomatik und der Verschlechterung der Lebensqualität stehen (siehe Abschnitt 4.4.1)

§ eine Verminderung des Scores um mindestens 7 Punkte wurde als Verschlechterung angesehen

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Dabrafenib plus Trametinib vs. Vemurafenib** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit***	**Ausmaß des Zusatznutzens**

$ eine Verminderung des Scores um mindestens 4 Punkte wurde als Verschlechterung angesehen

£ Einstufung der Ergebnissicherheit als „hoch“, da sich trotz der längeren Beobachtungsdauer im Dabrafenib-Trametinib-Arm bereits bei Vergleich der naiven Proportionen ein signifikanter Unterschied zugunsten der Kombination für die Operationalisierungen „Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)“ (RR = 0,83 [0,73-0,94]), „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ (RR = 0,69 [0,63-0,76]), „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen“ (RR = 0,23 [0,16-0,32]) und „Skelettmuskulatur-, Bindegewebe- und Knochenerkrankungen“ (RR = 0,71 [0,63-0,80]) zeigt (siehe Abschnitt 4.4.1)

Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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; FACT-M, Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht; RR, Risk Ratio; SOC, System Organ Class; VAS, Visuelle Analogskala

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Dabrafenib (Tafinlar®) in Kombination mit Trametinib (Mekinist®) im Vergleich zu Vemurafenib bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom auf Grundlage der besten verfügbaren Evidenz zu ermitteln. Die Bewertung soll hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte *Mortalität* (Gesamtüberleben), *Morbidität* (progressionsfreies Überleben, Tumoransprechen, Krankheitssymptomatik), *gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Verträglichkeit* erfolgen.

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.

Nach der oben formulierten Fragestellung zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Dabrafenib (Tafinlar®) in Kombination mit Trametinib (Mekinist®) wurden folgende Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung berücksichtigt:

Patientenpopulation:
Die Patientenpopulation soll erwachsene Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom einschließen. Da Studien, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden, für die gemäß Zulassung in Frage kommenden Patienten aussagekräftig sein müssen, entspricht die Patientenpopulation der in Deutschland geltenden Zulassungsindikation (1).

Intervention:
Die Intervention ist – entsprechend der Zulassung – Dabrafenib (Tafinlar®) in Kombination mit Trametinib (Mekinist®). Nach den Angaben der Fachinformation soll Dabrafenib in einer Anfangsdosierung von 150 mg zweimal täglich eingesetzt werden, die Dosierung von Trametinib beträgt 2 mg einmal täglich (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:
Als Zielgröße zum Nachweis des Zusatznutzens sollen patientenrelevante Endpunkte herangezogen werden, die die Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses mit Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität angibt. Für das vorliegende Dossier werden deshalb folgende Endpunkte definiert:

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Skalen zur Lebensqualität des EORTC-QLQ-C30 (Globalskala und Funktionsskalen)
- European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D)
- Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma (FACT-M)

Verträglichkeit (therapiebedingte 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 Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien für die Nutzenbewertung ist in Tabelle 4-3 dargestellt.

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien für die Bewertung

Einschlusskriterien		
E1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom
E2	Intervention	Dabrafenib (Tafinlar®) in Kombination mit Trametinib (Mekinist®)
E3	Vergleichstherapie	Vemurafenib
E4	Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte: • Gesamtüberleben • Progressionsfreies Überleben • Tumoransprechen • Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30, EQ-5D, FACT-M) • Verträglichkeit
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	
A3	Tierexperimentelle Studien, In-vitro-Untersuchungen	
Abkürzungen: BRAF, Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; 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; FACT-M, Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma; RCT, Randomized Controlled Trial		

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, der Cochrane Database of Systematic Reviews und dem Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Die bibliografische Literaturrecherche zielte primär darauf ab, alle Publikationen zu Trametinib oder Dabrafenib im Indikationsbereich „Melanom“ zu erfassen. Für jede Datenbank wurde eine eigene adaptierte Suchstrategie verwendet. Die vollständigen Suchstrategien sind im Anhang 4-A dokumentiert. Die Suche wurde dabei 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. auf „randomisierte kontrollierte Studie“ beschränkt (5), um das Verzerrungspotenzial auf Studienebene so weit wie möglich niedrig zu halten. Die Suche wurde am 29. April 2015 durchgeführt. Eine Aktualisierung fand am 14. Juli 2015 statt.

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 PharmNet.Bund sowie über das International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. Um die Sensitivität der Suche so hoch wie möglich zu halten, wurden die Schlagwörter auf „melanoma" sowie "trametinib" oder „dabrafenib" bzw. entsprechende Alternativbegriffe beschränkt. Die jeweiligen Suchstrategien und die vollständigen Rechercheergebnisse sind in Anhang 4-B dokumentiert. Die Suche in den Studienregistern erfolgte am 28. April 2015. Eine Aktualisierung fand am 7. Juli 2015 statt.

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 Ausschlusskriterien 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 Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

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. Details zum Verzerrungspotenzial sind den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen. 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.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studie erfolgte anhand der durch das CONSORT-Statement vorgegebenen Standards. Ausführliche Informationen zu den Items 2b bis 14 wurden dem Studienprotokoll bzw. den relevanten Publikationen entnommen und sind zusammen mit dem CONSORT-Flow-Chart in Anhang 4-E dokumentiert.

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

[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.

patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Patientencharakteristika

Im Abschnitt 4.3.1.2.1 sind die Patientencharakteristika der Studienpopulationen innerhalb der einzelnen Behandlungsgruppen dargestellt, da diese in den verschiedenen Armen einer Studie ausgeglichen und das untersuchte Patientenkollektiv repräsentativ für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom sein sollte. Die Beschreibung umfasst dabei demographische Charakteristika wie Alter und Geschlecht der Patienten sowie krankheitsspezifische Daten zur Erfassung der Krankheitsschwere. Dazu wurde der physische Zustand der Patienten und ihre Möglichkeit zur Teilnahme am alltäglichen Leben mit Hilfe des ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)-Status erfasst und das Tumorstadium entsprechend der TNM (Tumor-Node-Metastasis)-Klassifikation der AJCC (American Joint Committee on Cancer) sowie Zahl und Lokalisation von Metastasen angegeben. Außerdem wurden der Laktatdehydrogenase (LDH)-Wert zu Studienbeginn, der BRAF-V600-Mutationsstatus und eventuelle Vorbehandlungen dokumentiert.

Endpunkte

Als Zielgröße zum Nachweis des Zusatznutzens sollen patientenrelevante Endpunkte herangezogen werden, die die Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss mit Mortalität, Morbidität und Lebensqualität angibt. Dabei wurden folgende Endpunkte als unmittelbar patientenrelevant für die vorliegende Nutzenbewertung eingestuft:

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Skalen zur Lebensqualität des EORTC-QLQ-C30 (Globalskala und Funktionsskalen)
- European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D)
- Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma (FACT-M)

Verträglichkeit (therapiebedingte Morbidität)

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

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben (overall survival, OS) ist definiert als der Zeitraum von Studienbeginn bis zum Tod des Patienten ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache und gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt (4). Auch in einem kürzlich veröffentlichten Rapid Report des IQWiG zur Bewertung von Surrogatendpunkten in der Onkologie wird das Gesamtüberleben als herausragendes Therapieziel beschrieben (6). Aufgrund der unbeeinflussbaren Definition des gemessenen Ereignisses wird das Gesamtüberleben häufig als der zuverlässigste Endpunkt in der Onkologie betrachtet.

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS) ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Tod durch jedwede Ursache. Die Bewertung der Progression erfolgt dabei anhand der standardisierten und etablierten RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)-Kritierien (7).

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 (8). Insbesondere Hirnmetastasen 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 (9;10). Daneben können im Zusammenhang mit der Diagnose des Melanoms und insbesondere bei Progression der Erkrankung psychische Belastungen wie Ängste und Depressionen auftreten (11-13).

Umgekehrt kann durch den Einsatz von Therapien, die die Tumorprogression hemmen, oftmals eine Stabilisierung der Tumorsymptomatik erreicht werden. Da eine Verlängerung der krankheitsfreien Zeit für den Patienten wertvoll ist, weist ein zusätzliches Intervall ohne Progression der Erkrankung somit einen hohen patientenrelevanten Nutzen auf (14). Des Weiteren können Folgetherapien, die mit dem Tumorprogress 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 (15-18). Tatsächlich gehört die Messung des progressionsfreien Überlebens als Endpunkt bei einer Vielzahl von onkologischen Indikationen zum Standard. Dieses Vorgehen ist auch in der Leitlinie „Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man“ der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) vorgesehen (19).

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 (7).

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 (20;21). Durch die Reduktion der Tumorlast kann die tumorbedingte Symptomatik verringert, der Allgemeinzustand verbessert und die Progression der Erkrankung aufgehalten werden (15;16;20). Das Erreichen eines vollständigen Ansprechens ist bei Patienten mit metastasiertem Melanom außerdem mit einer Verlängerung des Gesamtüberlebens verbunden (22). Als Parameter für die Morbidität des Patienten und den klinischen Progress der Erkrankung ist das Tumoransprechen damit in hohem Maße patientenrelevant (15).

Krankheitssymptomatik

Symptome sind die vom Patienten wahrgenommenen Krankheitszeichen. Die Symptome der Erkrankung stellen für die Patienten eine Krankheitslast dar und bedeuten sowohl eine Verschlechterung des Gesundheitszustands als auch eine Beeinträchtigung der Alltagsfunktion und der Lebensqualität (8;23). Die Krankheitssymptomatik ist folglich ein patientenrelevanter Endpunkt.

Zur Erhebung der Krankheitssymptomatik wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens herangezogen. Bei dem Fragebogen handelt es sich um ein validiertes Instrument zur Erhebung patientenberichteter Zielgrößen, mit dem neben der Lebensqualität auch generelle Symptome von Krebspatienten erfasst werden (24). 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 (25;26). Eine ausführliche Beschreibung des Instruments sowie eine Begründung für die Auswahl der verwendeten Operationalisierungen ist nachfolgend im Rahmen des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ dargestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist eine wichtige Zielgröße bei der medizinischen Versorgung krebskranker Patienten (6). Sie spiegelt direkt die Auswirkungen der Erkrankung auf das Befinden des Patienten und seinen Alltag wider und ist damit unmittelbar patientenrelevant. 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 Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung mit Hilfe der Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und EQ-5D sowie über die Melanom-spezifische Subskala des FACT-M.

Daten zu patientenberichteten Zielgrößen wurden in der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Studie COMBI-v regelmäßig bis zum Zeitpunkt der Progression sowie 5 Wochen danach erhoben. Da das mediane progressionsfreie Überleben im Interventionsarm deutlich länger war als im Vergleichsarm (11,4 Monate vs. 7,3 Monate), muss somit von einer erheblich längeren Beobachtungsdauer im Interventionsarm ausgegangen werden. Gemäß der vom IQWiG angewendeten Methodik wird daher für die Bewertung die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome bzw. der Lebensqualität herangezogen, da nur bei dieser Operationalisierung die variablen Beobachtungszeiten der Patienten berücksichtigt werden und somit ein adäquates Verfahren für die Schätzung des zugehörigen Effektmaßes darstellen (27). Darüber

hinaus wird aufgrund des natürlichen Verlaufs der Erkrankung eher von einer Verschlechterung der Symptome bzw. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ausgegangen, weshalb sowohl die Krankheitssymptome als auch die Lebensqualität über die Zeit bis zur Verschlechterung hinreichend abgebildet werden (28).

EORTC-QLQ-C30

Der QLQ-C30-Fragebogen der EORTC ist spezifisch für die Erfassung der Lebensqualität von Krebspatienten entwickelt und validiert (24). 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 finanzielle Schwierigkeiten erfassen (24). Osoba und Kollegen beschreiben außerdem die Ableitung einer klinisch relevanten Differenz (minimal important difference, MID) durch den Fragebogen (29). Dementsprechend wird eine Veränderung von 5-10 Punkten von den 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 Fragebogen QLQ-C30 der EORTC handelt es sich somit um ein etabliertes und validiertes Messinstrument, das die Lebensqualität adäquat erfasst und klinisch relevante Änderungen darzustellen vermag (24;29). Auch das IQWiG bestätigt, dass das Instrument als valide und für die Bewertung der Lebensqualität relevant angesehen wird (26;30-33). Im Rahmen der vorliegenden Bewertung werden dabei – gemäß der Vorgehensweise des IQWiG sowie der Bewertungspraxis des G-BA – die Globalskala und die Funktionsskalen zur Erfassung der Lebensqualität herangezogen, während die Symptomskalen und die Einzelsymptome der Messung der Krankheitssymptome dienen (25;31;33-35). Eine Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf der jeweiligen Skala wird dabei als klinisch relevant eingestuft (33;36).

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 (Beweglichkeit/Mobilität, Fähigkeit zur Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden, Angst/Niedergeschlagenheit) erfasst und zusätzlich eine visuelle Analogskala (VAS) zur Selbstbewertung des aktuellen Gesundheitszustands enthält (37).

Die fünf Dimensionen weisen jeweils drei Antwortmöglichkeiten (keine, mäßige und extreme Probleme) auf, deren Kombination 243 mögliche Gesundheitszustände abbilden, die mit Hilfe

einer von einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe nach dem Time-trade-off-Ansatz vorgenommenen präferenzbasierten Bewertung in einen Lebensqualitätsindex transformiert werden (38;39). Da die Bewertung des Gesundheitszustandes somit nicht durch den Patienten selbst, sondern durch Dritte vorgenommen wird (40), schließt das IQWiG den Indexwert im Allgemeinen nicht in die Nutzenbewertung ein (41;42), weshalb auch im vorliegenden Fall davon abgesehen wird.

Die visuelle Analogskala erfasst den aktuellen durch den Patienten bewerteten Gesundheitszustand auf einer Thermometerskala von 0 bis 100 (38;39). Als validiertes Erhebungsinstrument wird sie regelmäßig zur Erfassung von Lebensqualitäts-Parametern in onkologischen Studien eingesetzt (37;43). Folglich stellt auch das IQWiG fest, dass die EQ-5D VAS grundsätzlich valide ist und die Ergebnisse für die Nutzenbewertung relevant sind (25;31). Eine klinisch relevante Differenz wurde von Pickart et al. mit Hilfe eines ankerbasierten Verfahrens bestimmt, wobei sowohl der ECOG-Performance-Status als auch FACT-G-Quintile als Anker dienten (44). Da die Beurteilung des ECOG-Status durch den behandelnden Arzt und nicht durch den Patienten selbst erfolgt, wird insbesondere die Validierung mittels FACT-G als relevant betrachtet und dementsprechend ein Schwellenwert von 7 Punkten als Kriterium für eine klinisch relevante Verschlechterung herangezogen.

FACT-M

Der FACT-M enthält neben dem generischen Kernfragebogen FACT-G (FACT-General), der die wichtigsten Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wie physisches Wohlbefinden, soziales/familiäres Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden und funktionelles Wohlbefinden abfragt, eine Melanom-spezifische Subskala („additional concerns“) sowie eine Subskala zur chirurgischen Melanombehandlung, die speziell zur Messung der Lebensqualität von Melanompatienten entwickelt wurden (23). In der in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie wurde ausschließlich die Melanom-spezifische Subskala eingesetzt, da generelle Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bereits durch die Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und EQ-5D erfasst werden und in der Studie keine chirurgische Behandlung vorgesehen war. Die krankheitsspezifische Validierung des Fragebogens erfolgte mit Hilfe einer Kohorte von 273 Melanompatienten (45). Bei der Skala handelt es sich somit um ein etabliertes und validiertes Messinstrument, das die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten adäquat erfasst. Dementsprechend sieht auch das IQWiG die Melanom-spezifische Subskala als validiert an (46). Basierend auf einer Arbeit von Askew und Kollegen wird dabei eine Verschlechterung um mindestens 4 Punkte im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung als klinisch relevant angesehen (47).

Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse haben einen direkten Einfluss auf den Gesundheitszustand des Patienten und sind damit als Endpunkt unmittelbar patientenrelevant. Sie reflektieren vor allem in Form der therapieassoziierten, unerwünschten Ereignisse die Verträglichkeit der Therapie (therapiebedingte 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 der für die Bewertung relevanten Studie erfolgte gemäß internationalen Standards und ist somit validiert. Da die mediane Behandlungsdauer im Interventionsarm deutlich länger war als im Kontrollarm (10,0 Monate vs. 6,0 Monate), wurden gemäß der Vorgehensweise des IQWiG ausschließlich Auswertungen basierend auf Time-to-Event-Analysen berücksichtigt (27;48;49).

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 von Dabrafenib, Trametinib und Vemurafenib (1;3;50). Darüber hinaus wurde die Festlegung relevanter Nebenwirkungen im Rahmen der bereits abgeschlossenen Nutzenbewertungen zu Dabrafenib und Vemurafenib berücksichtigt[4] (25;46;51). Die detaillierte Darstellung der ausgewählten SOCs in Tabelle 4-4 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 und Hand-Fuß-Syndrom, die Bestandteil des Nebenwirkungsprofils aller drei Wirkstoffe sind. Ophthalmologische sowie kardiale Probleme, die als Klasseneffekte der MEK-Inhibitoren gelten, werden über die SOCs „Augenerkrankungen“ und „Herzerkrankungen“ operationalisiert, während die vor allem mit Dabrafenib assoziierten Nebenwirkungen Fieber und Schüttelfrost durch „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ abgebildet werden.

[4] Die Systemorganklasse „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ blieb unberücksichtigt, da sie eine spezifische Nebenwirkung von Dacarbazin darstellt, das als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Dabrafenib und Vemurafenib diente, und daher für die vorliegende Bewertung nicht relevant ist.

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

Systemorganklasse (SOC)	**Spezifische Nebenwirkungen**[*]	**Wirkstoff**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber Schüttelfrost	Dabrafenib
	Fatigue	Dabrafenib Vemurafenib Trametinib
	Periphere Ödeme	Trametinib
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit Erbrechen Diarrhö	Dabrafenib Vemurafenib Trametinib
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag Pruritus Trockene Haut Alopezie Hand-Fuß-Syndrom	Dabrafenib Vemurafenib Trametinib
	Hyperkeratose	Dabrafenib Vemurafenib
	Lichtempfindlichkeitsreaktion	Vemurafenib
	Akneiforme Dermatitis	Trametinib
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	Kutanes Plattenepithelkarzinom Keratoakanthom Papillom Neue primäre Melanome	Dabrafenib Vemurafenib
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Dabrafenib Vemurafenib
Skelettmuskulatur-, Bindegewebe- und Knochenerkrankungen	Arthralgie	Dabrafenib Vemurafenib
Ernährungs- und Stoffwechselstörungen	Appetitlosigkeit	Vemurafenib
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 (52) und Mavropoulos und Wang (53). Zusätzliche Informationen wurden den Primärpublikationen klinischer Studien zu Dabrafenib (54-56), Vemurafenib (57-59) und Trametinib (60;61) entnommen.

[†] erfasst wird ausschließlich das patientenrelevante Konzept der symptomatisch verringerten Auswurffraktion

Abkürzungen: SOC, System Organ Class

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[5] 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[6] 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[7] 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.

[5] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[6] *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.*
[7] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden.

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.

Da keine Meta-Analysen durchgeführt wurden, entfällt auch die Durchführung von Sensitivitätsanalysen zur Untersuchung der Stabilität der Ergebnisse bezüglich methodischer Faktoren im Rahmen meta-analytischer Untersuchungen. Stattdessen wurden verschiedene Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse auf der Ebene der Einzelstudie COMBI-v dargestellt.

Um den Einfluss verschiedener Prognoseparameter zu untersuchen, wurde für die Endpunkte „Gesamtüberleben“ und „Progressionsfreies Überleben“ jeweils ein Cox-Modell stratifiziert nach BRAF-V600-Mutationsstatus und LDH-Wert zu Studienbeginn unter schrittweiser Selektion von Kovariaten durchgeführt, wobei die Behandlung als feste Kovariate beibehalten wurde. Folgende Kovariaten wurden als mögliche prognostische Faktoren berücksichtigt: Alter, Geschlecht, vorangegangene Immuntherapie, ECOG-Status, Krankheitsstadium bei Screening und das Vorliegen viszeraler Metastasen sowie die Zahl der Läsionen zu Studienbeginn. Das Signifikanzniveau für den Ein- und Ausschluss der Kovariaten wurde auf 0,05 gesetzt.

Für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wurden außerdem folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

- Wiederholung der primären Auswertung unter Berücksichtigung einer symptomatischen Krankheitsprogression als Ereignis
- Wiederholung der primären Auswertung unter Berücksichtigung des Beginns einer neuen antineoplastischen Therapie als Ereignis

- Wiederholung der primären Auswertung unter Berücksichtigung einer Progression nach einem längeren Loss-to-follow-up oder nach dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie als Ereignis
- Wiederholung der primären Auswertung durch computergesteuerte Auswertung der durch den Prüfarzt beurteilten Läsionen gemäß den RECIST-Kriterien.

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.

Übersicht über die durchgeführten Subgruppenanalysen

Um Erkenntnisse über die Konsistenz des Therapieeffekts zu erhalten, wurde für die beiden Endpunkte „Gesamtüberleben“ und „Progressionsfreies Überleben“ eine Analyse des Effekts in folgenden präspezifizierten Subgruppen durchgeführt:

- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich / weiblich)
- BRAF-V600-Mutationsstatus (V600E / V600K)
- Krankheitsstadium nach AJCC bei Screening (IIIc, IVM1a, IVM1b / IVM1c)
- LDH-Wert zu Studienbeginn (normal / erhöht)
- Zahl der Läsionen zu Studienbeginn (< 3 / ≥ 3)
- ECOG-Performance-Status zu Studienbeginn (0 / 1)
- Viszerale Metastasierung zu Studienbeginn (ja / nein)
- Vorangegangene Immuntherapie (ja / nein)

Für die Gesamtansprechrate wurden a priori geplante Subgruppenanalysen zu den folgenden Merkmalen dargestellt:

- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich / weiblich)
- BRAF-V600-Mutationsstatus (V600E / V600K)
- LDH-Wert zu Studienbeginn (normal / erhöht)

Zudem waren nach den Angaben im Studienprotokoll Subgruppenanalysen für die wichtigsten Endpunkte aus dem Komplex Verträglichkeit geplant. Aufgrund der möglichen Verzerrung durch die unterschiedlich langen Beobachtungszeiten in den Therapiearmen sind jedoch Subgruppenanalysen für den Endpunkt „Verträglichkeit“ als nicht aussagekräftig anzusehen (27). So können sich auch einzelne Subgruppen in ihren Beobachtungszeiten unterscheiden, wodurch es zu unterschiedlichen Stärken der Verzerrung in den Subgruppen kommt (28). Wie auch das IQWiG im Rahmen der Nutzenbewertung von Trastuzumab Emtansin richtig feststellt, können alleine durch diese Verzerrung aus Interaktionstests statistisch signifikante Ergebnisse resultieren (28), weshalb von der Durchführung weiterer Subgruppenanalysen für diesen Endpunkt abgesehen wurde. Die im Studienbericht dargestellten Analysen auf Basis der naiven Proportionen wurden lediglich der formalen Vollständigkeit wegen ergänzend dargestellt. Auf die Berechnung von Effektschätzern oder Interaktionstermen wurde jedoch verzichtet, da diese aufgrund der erheblich längeren Beobachtungszeit im Interventionsarm sowie möglicher Unterschiede in den Beobachtungszeiten zwischen den Subgruppen ebenfalls nicht interpretierbar wären. Der Darstellung im Studienbericht entsprechend erfolgte

die Auswertung dabei jeweils getrennt nach Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre) und Geschlecht (männlich / weiblich) für die Schadenendpunkte „Unerwünschte Ereignisse“, „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ sowie „Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“. Die Subgruppenanalyse für schwere unerwünschte Ereignisse wurde nicht wie im Studienbericht getrennt nach CTCAE-Graden, sondern analog zur Operationalisierung in Abschnitt 4.3.1.3.1.8 gemeinsam für die CTCAE-Grade ≥ 3 berichtet. Eine weitere im Studienbericht dargestellte Subgruppenanalyse nach Alter mit dem Trennwert 75 Jahre blieb unberücksichtigt, da die Auswertung nicht a priori geplant war und wegen der geringen Patientenzahl in der Kategorie der Patienten über 75 Jahre nur wenig aussagekräftig ist.

Für die Endpunkte „Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik“ und „Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ waren keine prädefinierten Subgruppenanalysen geplant. Wegen der möglicherweise bedeutsamen Verzerrung aufgrund der Unterschiede der Beobachtungszeit sind Subgruppenanalysen jedoch auch für diese Endpunkte nicht aussagekräftig. In Übereinstimmung mit der Vorgehensweise des IQWiG wurden deshalb keine weitergehenden Subgruppenanalysen dargestellt (27). Darüber hinaus sind Post-hoc-Analysen von nicht präspezifizierten Subgruppen aus verschiedenen methodischen Gründen als problematisch anzusehen (62;63). So können die Ergebnisse von post hoc durchgeführten Subgruppenanalysen nicht als methodisch korrekte Prüfung einer Hypothese betrachtet und interpretiert werden (4). Generell sind Subgruppenanalysen kritisch zu beurteilen, da die zufällige Verteilung durch die Randomisierung in Subgruppen bei fehlender Stratifizierung nach dem jeweiligen Subgruppenmerkmal oftmals nicht mehr gewährleistet ist und die statistische Power aufgrund geringerer Patientenzahlen innerhalb der einzelnen Subgruppen häufig nicht ausreicht, um Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen interferenzstatistisch aufzudecken. Dies gilt insbesondere für die Durchführung von nicht präspezifizierten Subgruppenanalysen, da diese Faktoren bereits bei der Planung einer Studie berücksichtigt werden müssten. Umgekehrt können aufgrund der steigenden Zahl an statistischen Tests zufällig signifikante Ergebnisse entstehen (Problem des multiplen Testens) (4;63-66). Post-hoc-Analysen von Subgruppen sind daher nicht dazu geeignet, definitive Schlüsse über das Ausmaß des Behandlungseffekts in einer bestimmten Subgruppe zu ziehen, sondern dienen vielmehr der Hypothesengenerierung (62;64;67).

Dennoch wurden der formalen Vollständigkeit wegen für die Endpunkte „Gesamtüberleben“, „progressionsfreies Überleben“ und „Gesamtansprechrate“ 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.

Methodik bei der Durchführung von Subgruppenanalysen

Im Rahmen der Subgruppenanalysen wurden für die Endpunkte „Gesamtüberleben“ und „Progressionsfreies Überleben“ jeweils die Zahl der Patienten mit einem Ereignis bzw. die Zahl der Zensierungen in den beiden Behandlungsgruppen, das mediane Gesamtüberleben bzw. progressionsfreie Überleben sowie das Hazard Ratio mit zugehörigem Konfidenzintervall berichtet. Bei binären Zielgrößen wurde neben den Anzahlen und Anteilen pro Behandlungsgruppe auch das relative Risiko, das Odds Ratio sowie die Differenz der Ansprechraten zwischen den jeweiligen Gruppen angegeben und die zugehörigen 95%-Konfidenzintervalle berechnet. Mögliche Effektmodifikationen wurden anhand von Interaktionstermen untersucht. Dazu wurden die den Analysen zugrundeliegenden Modelle im Rahmen der Subgruppenanalyse um die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable erweitert. Entsprechend den Empfehlungen des IQWiG wurde ein p-Wert von < 0,05 als Beleg für eine Effektmodifikation bzw. ein p-Wert zwischen 0,05 und < 0,2 als Hinweis auf eine Effektmodifikation gewertet (4).

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[8]. 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“[9], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[10] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[11], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

[8] *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.*
[9] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[10] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[11] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[12].

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[13].

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

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

[12] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[13] *Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.*

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
MEK116513 (COMBI-v)	ja	nein[*]	Laufend, aber nicht mehr rekrutierend[**]	Seit Juni 2012, voraussichtlich bis September 2018	Dabrafenib + Trametinib Vemurafenib
MEK115306 (COMBI-d)	ja	nein[*]	Laufend, aber nicht mehr rekrutierend	Seit Mai 2012, voraussichtlich bis Januar 2018	Dabrafenib + Trametinib Dabrafenib
BRF113220 Teil C	ja	nein[*]	Laufend, aber nicht mehr rekrutierend	Seit Dezember 2010, voraussichtlich bis Mai 2016	Dabrafenib + Trametinib Dabrafenib
MEK114267 (METRIC)	nein	nein[*]	Laufend, aber nicht mehr rekrutierend	Seit November 2010, voraussichtlich bis Juli 2016	Trametinib Dacarbazin oder Paclitaxel
BRF113683 (BREAK-3)	nein	nein[*]	Laufend, aber nicht mehr rekrutierend	Seit Dezember 2010, voraussichtlich bis September 2016	Dabrafenib Dacarbazin
BRF116613 (COMBAT)	nein	nein[*]	Laufend, rekrutiert noch	Seit November 2013, voraussichtlich bis Mai 2015	Trametinib, dann Dabrafenib + Trametinib Dabrafenib, dann Dabrafenib + Trametinib Dabrafenib + Trametinib
MEK115892	nein	nein[*]	Abgeschlossen	Juli 2012 bis November 2012	Trametinib (Tablette) Trametinib (Lösung zum Einnehmen)
2014-0409 (COMBI-Neo)	nein	nein[†]	Laufend, rekrutiert noch	Oktober 2014, voraussichtlich bis Oktober 2017	Operation (Dabrafenib + Trametinib neoadjuvant) Operation
20120238	nein	nein[‡]	Laufend, rekrutiert noch	Dezember 2014, voraussichtlich bis September 2018	Dabrafenib + Trametinib + AMG232 AMG232 + Trametinib Dabrafenib + Trametinib

[*] Die Novartis Pharma GmbH hat die Rechte an den Wirkstoffen Dabrafenib und Trametinib vom Sponsor der Studie, GlaxoSmithKline, erworben.

[†] Investigator Initiated Trial (IIT) mit finanzieller Unterstützung von Novartis bzw. GlaxoSmithKline

[‡] Sponsor der Studie ist Amgen mit finanzieller Unterstützung von Novartis bzw. GlaxoSmithKline

[**] Die Studie wurde aufgrund außerordentlicher Wirksamkeit vorzeitig beendet, die Nachbeobachtung in Bezug auf das Gesamtüberleben wird jedoch weiterhin fortgesetzt.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 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: 30. Juli 2015.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
MEK115306 (COMBI-d)	Die Vergleichstherapie entspricht nicht den in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien (E3).
BRF113220 Teil C	Die Vergleichstherapie entspricht nicht den in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien (E3).
MEK114267 (METRIC)	Die untersuchte Intervention sowie die Vergleichstherapie entspricht nicht den in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien (E2, E3).
BRF113683 (BREAK-3)	Die untersuchte Intervention sowie die Vergleichstherapie entspricht nicht den in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien (E2, E3).
BRF116613 (COMBAT)	Die Vergleichstherapie entspricht nicht den in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien (E3).
MEK115892	Die untersuchte Intervention sowie die Vergleichstherapie entspricht nicht den in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien (E2, E3).
2014-0409 (COMBI-Neo)	Die untersuchte Intervention sowie die Vergleichstherapie entspricht nicht den in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien (E2, E3).
20120238	Die Vergleichstherapie entspricht nicht den in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien (E3).

Die Wirksamkeit einer kombinierten Therapie mit dem BRAF-Inhibitor Dabrafenib und dem MEK-Inhibitor Trametinib wird sowohl in der Studie MEK116513 (COMBI-v) als auch in den Studien MEK115306 (COMBI-d) und BRF113220 mit der bisherigen Standardtherapie im Indikationsgebiet, der alleinigen Therapie mit einem BRAF-Inhibitor, verglichen. In der COMBI-v-Studie wurde dabei Vemurafenib, in COMBI-d und BRF113220 Dabrafenib als Vergleichsintervention gewählt. Aufgrund der Festlegung von Vemurafenib als zweckmäßige Vergleichstherapie erfüllt somit nur die COMBI-v-Studie die in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung. Da jedoch auch die Studien COMBI-d und BRF113220 wichtige Informationen zur Wirksamkeit des neuen Therapiekonzeptes liefern, werden die beiden Studien im Abschnitt 4.3.2 ergänzend dargestellt.

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.

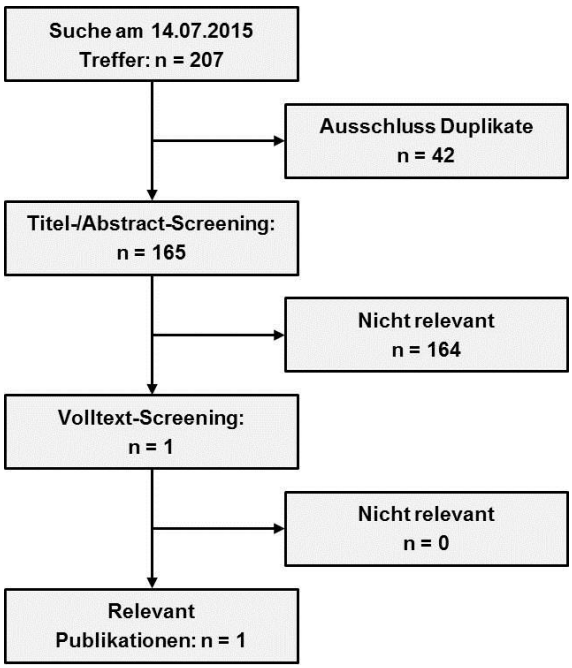


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche wurden folgende Datenbanken durchsucht: MEDLINE, EMBASE, die Cochrane Database of Systematic Reviews sowie das Cochrane Central Register of Clinical Trials. Die Suche wurde am 29. April 2015 durchgeführt. Eine Aktualisierung erfolgte am 14. Juli 2015. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A darge-

stellt. Insgesamt wurden 207 Treffer identifiziert (MEDLINE: 27, EMBASE: 158, Cochrane Library: 22). Nach Ausschluss von Duplikaten blieben noch 165 Treffer übrig. Die Auswahl relevanter Studien aus diesem Pool erfolgte durch zwei unabhängige Reviewer anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien und führte zum Ausschluss von 164 weiteren Treffern. Der verbleibende Eintrag dokumentiert die Ergebnisse der Studie COMBI-v, die bereits in Abschnitt 4.3.1.1.1 aufgelistet wurde und der vorliegenden Nutzenbewertung zugrunde liegt. Der Ablauf der Recherche ist im Flussdiagramm in Abbildung 4-1 dokumentiert.

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 4-5) 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)
MEK116513 (COMBI-v)	ClinicalTrials.gov: NCT01597908 (68) PharmNet.Bund : EudraCT 2011-006088-23(69) EU-CTR: EudraCT 2011-006088-23 (70) ICTRP: NCT01597908 (71)	ja	ja	Laufend, aber nicht mehr rekrutierend[*]

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

[*] Die Studie wurde aufgrund außerordentlicher Wirksamkeit vorzeitig beendet, die Nachbeobachtung in Bezug auf das Gesamtüberleben wird jedoch weiterhin fortgesetzt.

Abkürzungen: EU-CTR, EU Clinical Trials Register; ICTRP, International Clinical Trials Registry Platform

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 Suche erfolgte in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU-CTR und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund sowie über das ICTRP Search Portal und wurde am 28. April 2015 durchgeführt. Eine Aktualisierung fand am 7. Juli 2015 statt. Die dabei verwendeten Suchstrategien sind in Anhang 4-B dargestellt. Die Suche ergab insgesamt 152 Treffer (davon 65 Treffer im Register ClinicalTrials.gov, 17 Treffer im EU-CTR, 12 Treffer im Register Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und 58 Treffer im ICTRP Search Portal). Nach Ausschluss der nicht relevanten Studien blieb nur die COMBI-v-Studie übrig, die bereits in Abschnitt 4.3.1.1.1 aufgelistet wurde und der vorliegenden Nutzenbewertung zugrunde liegt. Eine Liste der ausgeschlossenen Studien findet sich in Anhang 4-D.

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)	Studien-bericht (ja/nein [Zitat])	Register-eintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
COMBI-v	ja	nein[*]	ja[*]	ja (72)	ja (68-71)	ja (73)

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 den Wirkstoffen Dabrafenib und 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**
COMBI-v	Randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie offen parallel	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem (Stadium IIIc) oder metastasiertem (Stadium IV) BRAF-V600E/K-Mutation-positivem Melanom	Dabrafenib + Trametinib (N = 352) Vemurafenib (N = 352)	Behandlung bis zur Tumorprogression, Tod, inakzeptabler Toxizität oder Rückzug der Einwilligungserklärung* <u>Interimsanalyse (17. 04.2014):</u> nach Erreichen von 70% der Todesfälle für die finale Datenanalyse geplant basierend auf den Ergebnissen dieser Analyse, in der die prädefinierte Grenze für einen vorzeitigen Studienabbruch aufgrund außerordentlicher Wirksamkeit überschritten wurde, wurde die Studie am 14.07.2014 beendet† <u>Geplante Nachbeobachtung:</u> bis Tod, Rückzug der Einwilligungserklärung oder Follow-up von mindestens 5 Jahren weiterer Datenschnitt: 13.03.2015	193 Zentren in 28 Ländern: Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Irland, Island, Italien, Kanada, Neuseeland, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Russland, Schweden, Spanien, Südkorea, Swasiland, Taiwan, Tschechien, UK, Ukraine, Ungarn, USA seit Juni 2012, voraussichtlich bis September 2018	<u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben <u>Weitere patienten-relevante Endpunkte:</u> Progressionsfreies Überleben Gesamtansprechrate Dauer des Ansprechens Sicherheit Patientenberichtete Zielgrößen: EORTC-QLQ-C30, EQ-5D, FACT-M

* Patienten mit nur eingeschränkter Tumorprogression, die die Therapie tolerierten und zuvor von der Behandlung profitiert hatten, konnten die Therapie mit dem Einverständnis des zuständigen Medical Monitors auch nach der Progression weiter fortsetzen

† Zugleich wurde das Studienprotokoll dahingehend geändert, dass Patienten aus dem Vemurafenib-Arm ein Cross-over in den Kombinationsarm gestattet wurde.

Abkürzungen: BRAF, Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; 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; FACT-M, Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma

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

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	Begleitmedikation
COMBI-v	Dabrafenib (150 mg bid) + Trametinib (2 mg qd) zur oralen Einnahme Dosisanpassungen bzw. Therapieunterbrechungen aufgrund Unverträglichkeit erlaubt Bei Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung einer Substanz Fortsetzung der Behandlung mit der anderen Substanz möglich Dosisreduktion unter 75 mg bid Dabrafenib bzw. 1 mg qd Trametinib nicht gestattet	Vemurafenib (960 mg bid) zur oralen Einnahme Einnahme gemäß den Vorgaben der Fachinformation	Alle Patienten erhielten supportive Begleittherapien (z.B. Antibiotika, Schmerzmittel, Antiemetika, Antidiarrhoika, Blutprodukte) Der Einsatz folgender Therapieoptionen war in beiden Studienarmen nicht erlaubt: - andere Krebstherapien einschließlich chirurgische Entfernung von Zielläsionen - andere Medikamente, die sich noch in der klinischen Prüfung befinden - antiretrovirale Medikamente - pflanzliche Arzneimittel (z.B. Johanniskraut) Im Dabrafenib-Trametinib-Arm durften potente Induktoren oder Inhibitoren von CYP3A und CYP2C8 nur unter speziellen Umständen zum Einsatz kommen Vor einer dokumentierten Progression sollte zudem keine palliative Radiotherapie durchgeführt werden
Abkürzungen: bid, bis in die (lat., zweimal täglich); qd, quaqua die (lat., einmal täglich)			

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

Charakteristikum*	COMBI-v	
	Dabrafenib + Trametinib (N = 352)	Vemurafenib (N = 352)
Alter (in Jahren)		
Mittelwert (± SD)	54,1 ± 13,83	54,3 ± 14,06
Median	55,0	54,0
Spannweite	18 - 91	18 - 88
Alter nach Kategorie (n, %)		
< 65 Jahre	274 (78)	264 (75)
≥ 65 Jahre	78 (22)	88 (25)
Geschlecht (n, %)		
weiblich	144 (41)	172 (49)
männlich	208 (59)	180 (51)

Charakteristikum*	COMBI-v	
	Dabrafenib + Trametinib (N = 352)	Vemurafenib (N = 352)
Hautfarbe (n, %)		
Weiß/kaukasisch/europäische Abstammung	339 (96)	339 (96)
Andere	13 (4)	13 (4)
Vorangegangene Immuntherapie (n, %)†		
ja	61 (17)	93 (26)
nein	291 (83)	259 (74)
ECOG-Performance-Status (n, %)		
0	248 (70)	248 (70)
1	102 (29)	104 (30)
BRAF-Mutationsstatus (n, %)		
V600E	312 (89)	317 (90)
V600K	34 (10)	34 (10)
V600E und V600K	5 (1)	1 (< 1)
Krankheitsstadium bei Screening (n, %)		
Stadium IVM1c	221 (63)	208 (59)
Stadium IIIc, IVM1a oder IVM1b	130 (37)	143 (41)
Metastasierungsstadium bei Screening (n, %)		
M0	14 (4)	26 (7)
M1a	55 (16)	50 (14)
M1b	61 (17)	67 (19)
M1c	221 (63)	208 (59)
unbekannt	0 (0)	1 (< 1)
LDH-Wert zu Studienbeginn (n, %)		
normal	233 (66)	238 (68)
erhöht	118 (34)	114 (32)
Viszerale Metastasierung zu Studienbeginn (n, %)		
ja	278 (79)	271 (77)
nein	73 (21)	81 (23)
Zahl der Läsionen zu Studienbeginn (n, %)		
< 3	177 (50)	201 (57)
≥ 3	174 (49)	151 (43)

* vereinzelte Daten zu den Patientencharakteristika fehlen, da sie entweder nicht vorlagen oder fehlerhaft waren

† Vorangegangene Immuntherapien schlossen Interferon-alpha, Interferon-gamma, Interleukin-2, GM-CSF, Ganglioside, Imiquimod, Ipilimumab sowie experimentelle Tumorvakzine ein. Interferon und Interleukin wurden zunächst als Biologika eingestuft und erst später als Immuntherapeutika reklassifiziert. Dies erklärt die differierende Patientenzahl bei der entsprechenden Subgruppenanalyse in Abschnitt 4.3.1.3.2.

Abkürzungen: BRAF, Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; GM-CSF, Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; LDH, Laktatdehydrogenase; SD, Standardabweichung

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.

Die Phase-III-Studie COMBI-v ist eine randomisierte, offene Multicenterstudie (72;73). In der Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationstherapie mit Dabrafenib und Trametinib im Vergleich zu Vemurafenib bei Patienten nicht-resezierbarem (Stadium IIIc) oder metastasiertem (Stadium IV) BRAF-V600E/K-Mutation-positivem Melanom untersucht. Insgesamt wurden 704 Patienten im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach LDH-Wert (normal / erhöht) und BRAF-Mutation (V600E / V600K) randomisiert und so der Kombinationsbehandlung bzw. der Vemurafenib-Therapie zugewiesen (Abbildung 4-2).

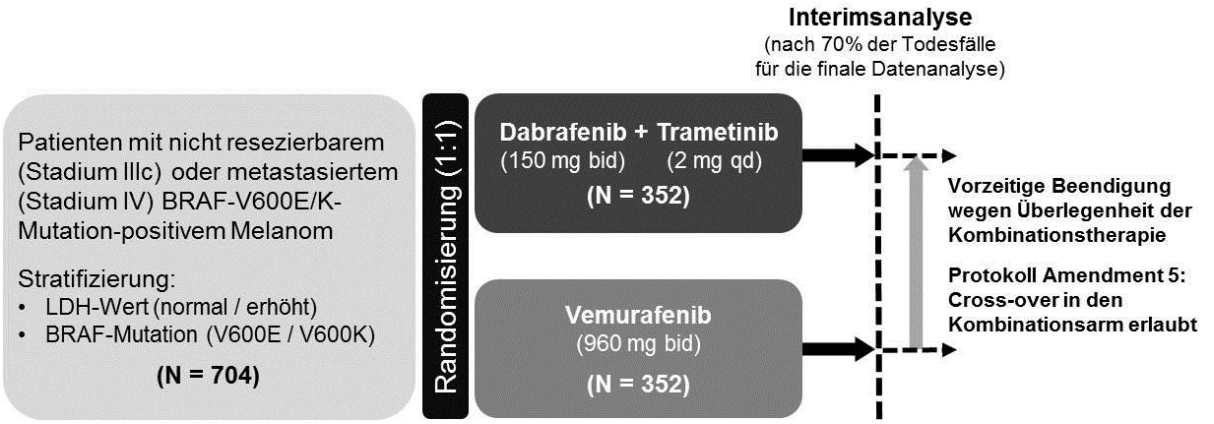


Abbildung 4-2: Design der Zulassungsstudie COMBI-v

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, offene Phase-III-Studie. Die Behandlungsdauer war nicht vorgegeben und wurde bis zur Tumorprogression, inakzeptabler Toxizität, Tod oder Rückzug der Einwilligungserklärung fortgesetzt. Eine erste Interimsanalyse war geplant, nachdem sich 70% der Todesfälle für die finale Datenanalyse ereignet hatten. Basierend auf den Ergebnissen dieser Analyse, in der die prädefinierte Grenze für einen vorzeitigen Studienabbruch aufgrund außerordentlicher Wirksamkeit überschritten wurde, wurde die Studie am 14. Juli 2014 beendet. Zugleich wurde Patienten aus dem Vemurafenib-Arm mit Amendment 5 des Protokolls der Wechsel in den Kombinationsarm gestattet. Bid, bis in die (lat., zweimal täglich); BRAF, Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; LDH, Laktatdehydrogenase; qd, quaqua die (lat., einmal täglich).

Im Interventionsarm erhielten die Patienten Dabrafenib in einer Dosierung von 150 mg bid (zweimal täglich) sowie Trametinib in einer Dosierung von 2 mg qd (einmal täglich). Dosisanpassungen bzw. Therapieunterbrechungen aufgrund von Unverträglichkeit waren gemäß Studienprotokoll erlaubt, eine Dosisreduktion unter 75 mg bid Dabrafenib bzw. 1 mg qd Trametinib war jedoch nicht gestattet. Bei Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung einer Substanz war dabei eine Fortsetzung der Behandlung mit dem jeweils anderen Medikament weiterhin möglich. Im Vergleichsarm wurde Vemurafenib entsprechend den Vorgaben der

Fachinformation in einer Dosierung von 960 mg bid eingesetzt. Zusätzlich konnten die Patienten beider Behandlungsarme unterstützende Begleitmedikationen wie z.B. Antibiotika, Schmerzmittel, Antiemetika, Antidiarrhoika und Blutprodukte erhalten (siehe Tabelle 4-10). Die Behandlungsdauer mit der Studienmedikation war nicht vorgegeben und wurde bis zur Tumorprogression, inakzeptabler Toxizität, Tod oder Rückzug der Einwilligungserklärung fortgesetzt. Patienten mit nur eingeschränkter Tumorprogression, die die Therapie tolerierten und zuvor von der Behandlung profitiert hatten, konnten die Therapie mit Einverständnis des zuständigen Medical Monitors auch nach der Progression weiter fortsetzen.

Der primäre Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben (overall survival, OS). Sekundäre Endpunkte umfassten das progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS), die Gesamtansprechrate (overall response rate, ORR), die Dauer des Ansprechens sowie die Sicherheit. Außerdem wurden krankheitsbedingte Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität mit Hilfe verschiedener validierter Erhebungsinstrumente zur Erfassung patientenberichteter Zielgrößen wie den Fragebögen EORTC-QLQ-C30, EQ-5D und FACT-M erhoben. Die Evaluation der Zielläsionen erfolgte zu Studienbeginn, alle 8 Wochen bis zu Woche 56 sowie danach alle 12 Wochen bis zur Progression der Erkrankung mittels radiologischer und photographischer Evidenz auf Basis der RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)-Kriterien. Die Fragebögen zur Erfassung der Krankheitssymptome und der Lebensqualität wurden bei den Visiten zur Tumorevaluation sowie zusätzlich 5 Wochen nach der Krankheitsprogression ausgefüllt. Auch bei vorzeitigem Abbruch der Behandlung wurden für alle Patienten Daten in Bezug auf ihr Überleben sowie auf den Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie erhoben. Wenn zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs noch keine Krankheitsprogression vorlag, wurden außerdem weiterhin radiologische Untersuchungen bis zum Tod, der Progression, dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie oder dem Rückzug der Einwilligungserklärung durchgeführt.

Insgesamt wurden 704 Patienten zwischen Juni 2012 und Oktober 2013 auf die beiden Studienarme randomisiert, wobei jeweils 352 Patienten dem Interventions- sowie dem Vergleichsarm zugeteilt wurden („FAS-Population“). Bis auf fünf Patienten erhielten alle Patienten mindestens eine Dosis der ursprünglich zugewiesenen Studienmedikation: 350 Patienten erhielten die Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie und 349 Patienten erhielten die Vemurafenib-Monotherapie („Sicherheitspopulation“). Der Patientenfluss ist in Anhang 4-E mittels CONSORT-Flow-Chart dargestellt (Abbildung 4-38).

Die Basischarakteristika der Patienten in den beiden Studienarmen zu Studienbeginn waren gut ausgeglichen (Tabelle 4-11) (72-74). Lediglich der Anteil der männlichen Patienten war im Dabrafenib-Trametinib-Arm mit 59% geringfügig höher als im Vemurafenib-Arm (51%).

Außerdem lagen im Kombinationsarm bei einer etwas größeren Zahl der Patienten zu Studienbeginn bereits drei oder mehr Läsionen vor (49% vs. 43%). Dagegen waren Patienten der Vemurafenib-Gruppe etwas häufiger mit einer Immuntherapie vorbehandelt (26% vs. 17%). In Bezug auf andere demographische Charakteristika sowie verschiedene Parameter zur Erfassung der Krankheitsschwere wie ECOG-Performance-Status, Krankheitsstadium nach AJCC-Klassifikation, LDH-Status sowie Lokalisation und Ausmaß der Metastasierung zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen. Das mediane Alter der Patienten lag bei 54,5 Jahren. Mit über 96% bestand die Studienpopulation nahezu ausschließlich aus Patienten kaukasischer/europäischer Abstammung. Eine V600E-Mutation wurde bei durchschnittlich 89% der Patienten dokumentiert, 10% der Patienten wiesen die seltenere V600K-Mutation auf. Beim überwiegenden Teil der Patienten lagen außerdem Fernmetastasen vor (Stadium IV nach AJCC-Klassifikation), wobei die Erkrankung bei 61% der eingeschlossenen Patienten bereits ins Stadium M1c fortgeschritten war.

Eine erste Interimsanalyse war geplant, nachdem sich 70% der Todesfälle[14] für die finale Datenanalyse ereignet hatten (erster Datenschnitt vom 17. April 2014) (72;73). Basierend auf den Ergebnissen dieser Analyse, in der sich bereits ein signifikanter Überlebensvorteil für die Kombinationstherapie zeigte und die prädefinierte Grenze für einen vorzeitigen Studienabbruch aufgrund außerordentlicher Wirksamkeit überschritten wurde, empfahl das Independent Data Monitoring Committe (IDMC) eine vorzeitige Beendigung der Studie. Dementsprechend wurde die Studie am 14. Juli 2014 beendet. Zugleich wurde Patienten aus dem Vemurafenib-Arm mit Amendment 5 des Studienprotokolls ein Cross-over in den Dabrafenib-Trametinib-Arm gestattet. Die Interimsanalyse stellt damit die finale konfirmatorische Auswertung zum Gesamtüberleben dar. Die Nachbeobachtung in Bezug auf das Überleben der Patienten sowie die Einnahme neuer antineoplastischer Medikamente wird noch solange fortgesetzt bis alle Patienten verstorben sind, die Einwilligungserklärung zurückgezogen haben, in der Beobachtung verloren gegangen sind oder ein Follow-up von mindestens 5 Jahren beendet haben.

Zum Zeitpunkt der Interimsanalyse vom 17. April 2014 wurden noch 49% der Patienten im Kombinationsarm mit der ursprünglich zugewiesenen Studienmedikation behandelt, während dies nur bei 25% der Patienten im Vemurafenib-Arm der Fall war. Die mediane Behandlungsdauer betrug 10,0 Monate unter der Therapie mit Dabrafenib und Trametinib im Vergleich zu 6,0 Monaten unter der Kontrolle. Ursache für den Abbruch der Therapie in der Vemurafenib-

[14] Der Anteil der tatsächlich eingetretenen Todesfälle zum Zeitpunkt der Interimsanalyse lag bei 77% (222 von 288 erwarteten Todesfällen). Dementsprechend wurde die Abbruchgrenze für einen vorzeitigen Studienabbruch an die Zahl der tatsächlich eingetretenen Todesfälle angepasst. Daraus resultierte ein nominales, zweiseitiges Signifikanzniveau von $p < 0,0214$ für den Abbruch aufgrund einer klaren Überlegenheit bzw. von $p > 0,2210$ für den Abbruch aufgrund einer klaren Unterlegenheit der Kombinationstherapie.

Gruppe war in den meisten Fällen eine Progression der Erkrankung, nämlich bei 57% der Patienten im Vergleich zu 39% bzw. 40% der Patienten, die die Therapie mit Dabrafenib bzw. Trametinib beendet hatten[15] (Abbildung 4-38). Ein zweiter Datenschnitt erfolgte am 13. März 2015, im Rahmen dessen die weiterhin durchgeführte Nachbeobachtung der Patienten bezüglich des Gesamtüberlebens ausgewertet wurde (75). Zu diesem Zeitpunkt wurden noch 30% der Patienten im Interventions-Arm weiterhin mit Dabrafenib und/oder Trametinib behandelt. Von den Patienten der Vemurafenib-Gruppe erhielten noch 11% die ursprünglich zugewiesene Studienmedikation. Insgesamt waren 8% der Patienten aus dem Vemurafenib-Arm der Studie in den Kombinationstherapie-Arm gewechselt (75).

Relevanz der COMBI-v-Studie für die vorliegende Nutzenbewertung

Die Studie COMBI-v entspricht den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien, die für die Auswahl von Studien für die Nutzenbewertung herangezogen werden sollen. In Übereinstimmung mit diesen Kriterien wurden in der Studie Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationstherapie mit Dabrafenib und Trametinib im Vergleich zu Vemurafenib bei erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom untersucht. Darüber hinaus können die Ergebnisse der Studie vermutlich uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da überwiegend Patienten kaukasischer/europäischer Abstammung eingeschlossen wurden und davon auszugehen ist, dass die medizinischen Versorgungsstandards der Länder, in denen die Mehrzahl (> 90%) der Patienten behandelt wurden (Europa, USA, Kanada, Australien, Neuseeland), mit denen in Deutschland vergleichbar sind.

[15] Im Kombinationsarm hatten 5 Patienten die Dabrafenib-Therapie bei Fortsetzung der Trametinib-Therapie sowie 5 Patienten die Trametinib-Therapie bei Fortsetzung der Dabrafenib-Therapie beendet.

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			
COMBI-v	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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 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;76-78). Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Studie COMBI-v daher als „niedrig“ eingestuft. Siehe auch Tabelle 4-69 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

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)†	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M)	Verträglichkeit
COMBI-v	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

* erfasst mit Hilfe der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30

† erfasst mit Hilfe der Skalen zur Lebensqualität des EORTC-QLQ-C30 (Globalskala und Funktionsskalen)

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; FACT-M, Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma

Im Folgenden sind die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und Tumoransprechen (mit den Operationalisierungen Gesamtansprechrate und Dauer des Ansprechens) dargestellt. Als weitere Zielkriterien wurden Krankheitssymptomatik (gemessen mit Hilfe der Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30), gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen mit Hilfe der Skalen zur Lebensqualität des EORTC-QLQ-C30, dem EQ-5D sowie dem FACT-M) und Verträglichkeit untersucht.

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 von „Gesamtüberleben“

Studie	Operationalisierung
COMBI-v	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.
Abkürzungen: OS, overall survival	

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
COMBI-v	niedrig	nein	ja	ja	nein[*]	hoch[*]

[*] Der Anteil der Patienten, die die Therapie aufgrund einer Progression beendet hatten und eine weitere antineoplastische Therapie erhielten, war im Vemurafenib-Arm relevant höher als im Kombinationsarm (43% vs. 20% beim ersten Datenschnitt bzw. 51% vs. 34% beim zweiten Datenschnitt). Beim zweiten Datenschnitt muss außerdem der Einfluss des nach der Interimsanalyse erlaubten Cross-overs aus dem Vemurafenib-Arm in den Kombinationsarm berücksichtigt werden (8% der Patienten). Allerdings wirkt sich eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch die genannten Faktoren zuungunsten der Kombinationstherapie aus und führt somit eher zu einer Unterschätzung des Überlebensvorteils durch Dabrafenib und Trametinib. In Übereinstimmung mit der Vorgehensweise des IQWiG (46) führt das erhöhte Verzerrungspotenzial deshalb nicht zur Herabstufung der Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt (siehe Abschnitt 4.4.1).

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund des Einsatzes von drei verschiedenen Medikamenten 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 Vemurafenib-Arm relevant höher als im Dabrafenib-Trametinib-Arm (43% vs. 20% beim ersten Datenschnitt bzw. 51% vs. 34% beim zweiten Datenschnitt) (75). Dabei erhielten 22% bzw. 29% der Patienten unter Vemurafenib aber nur 12% bzw. 21% der Patienten unter der Kombinationstherapie nach der Krankheitsprogression Ipilimumab, dessen Effekt auf die Verlängerung des Gesamtüberlebens bei Patienten mit metastasiertem Melanom in randomisierten kontrollierten Studien gezeigt wurde (79;80). Beim zweiten Datenschnitt muss außerdem zusätzlich der Einfluss des nach der Interimsanalyse erlaubten Therapiewechsels von Patienten aus dem Vemurafenib-Arm in den Kombinationsarm berücksichtigt werden (8% der Patienten) (75). Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ deshalb als „hoch“ eingestuft. Da sich eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse sowohl durch den vermehrten Einsatz überlebensverlängernder Folgetherapien im Kontrollarm als auch durch das Cross-over von Patienten aus dem Kontroll- in den Interventionsarm jedoch zuungunsten der Kombinationstherapie auswirkt und somit eher in einer Unterschätzung des Überlebensvorteils durch die neue Therapie resultiert (74), führt dies – in Übereinstimmung mit der Vorgehensweise des IQWiG (46) – nicht zur Herabstufung der Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt (siehe Abschnitt 4.4.1). Siehe auch Tabelle 4-69 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

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 für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesamtüberleben	**COMBI-v**	
	Dabrafenib + Trametinib (N= 352)	**Vemurafenib (N = 352)**
Datenschnitt: 17. April 2014[*]		
Zahl der Patienten (n, %)		
Ereignis	100 (28)	122 (35)
Zensierung, Follow-up beendet	16 (5)	28 (8)
Zensierung, Follow-up andauernd	236 (67)	202 (57)
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,69 [0,53 – 0,89]	
p-Wert[‡]	0,005	
Schätzer für Überlebenszeit (Monate)[**]		
25%-Quantil [95%-KI]	10,9 [9,3 – 13,8]	8,9 [7,8 – 10,4]
Median [95%-KI]	n. e. [18,3 – n. e.]	17,2 [16,4 – n. e.]
Datenschnitt: 13. März 2015[§]		
Zahl der Patienten (n, %)		
Ereignis	155 (44)	194 (55)
Zensierung, Follow-up beendet	21 (6)	39 (11)
Zensierung, Follow-up andauernd	176 (50)	119 (34)
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,66 [0,53 – 0,81]	
p-Wert[‡]	< 0,001	
Schätzer für Überlebenszeit (Monate)[**]		
25%-Quantil [95%-KI]	11,1 [9,4 – 13,2]	9,1 [7,8 – 10,5]
Median [95%-KI]	25,6 [22,6 – n. e.]	18,0 [15,6 – 20,7]

[*] nach einem medianen Follow-up von 11,0 Monaten im Dabrafenib-Trametinib-Arm und 10,0 Monaten im Vemurafenib-Arm

[†] Schätzung des Hazard Ratios und des zugehörigen 95%-Konfidenzintervalls nach der Methode von Pike (81), adjustiert nach LDH-Wert zu Studienbeginn und BRAF-V600-Mutationsstatus

[‡] Berechnung des p-Werts mit Hilfe eines Logrank-Tests stratifiziert nach LDH-Wert zu Studienbeginn und BRAF-V600-Mutationsstatus

[**] Da das mediane Gesamtüberleben im Kombinationsarm zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts noch nicht geschätzt werden konnte, wurde zusätzlich das 25%-Quantil für die Überlebenszeit dargestellt. Die Schätzung der angegebenen Quantile erfolgte dabei mit Hilfe der Brookmeyer-Crowley-Methode (82).

[§] nach einem medianen Follow-up von 19,0 Monaten im Dabrafenib-Trametinib-Arm und 15,0 Monaten im Vemurafenib-Arm

Abkürzungen: BRAF, Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; KI, Konfidenzintervall; LDH, Laktat-dehydrogenase; n. e., nicht erreicht

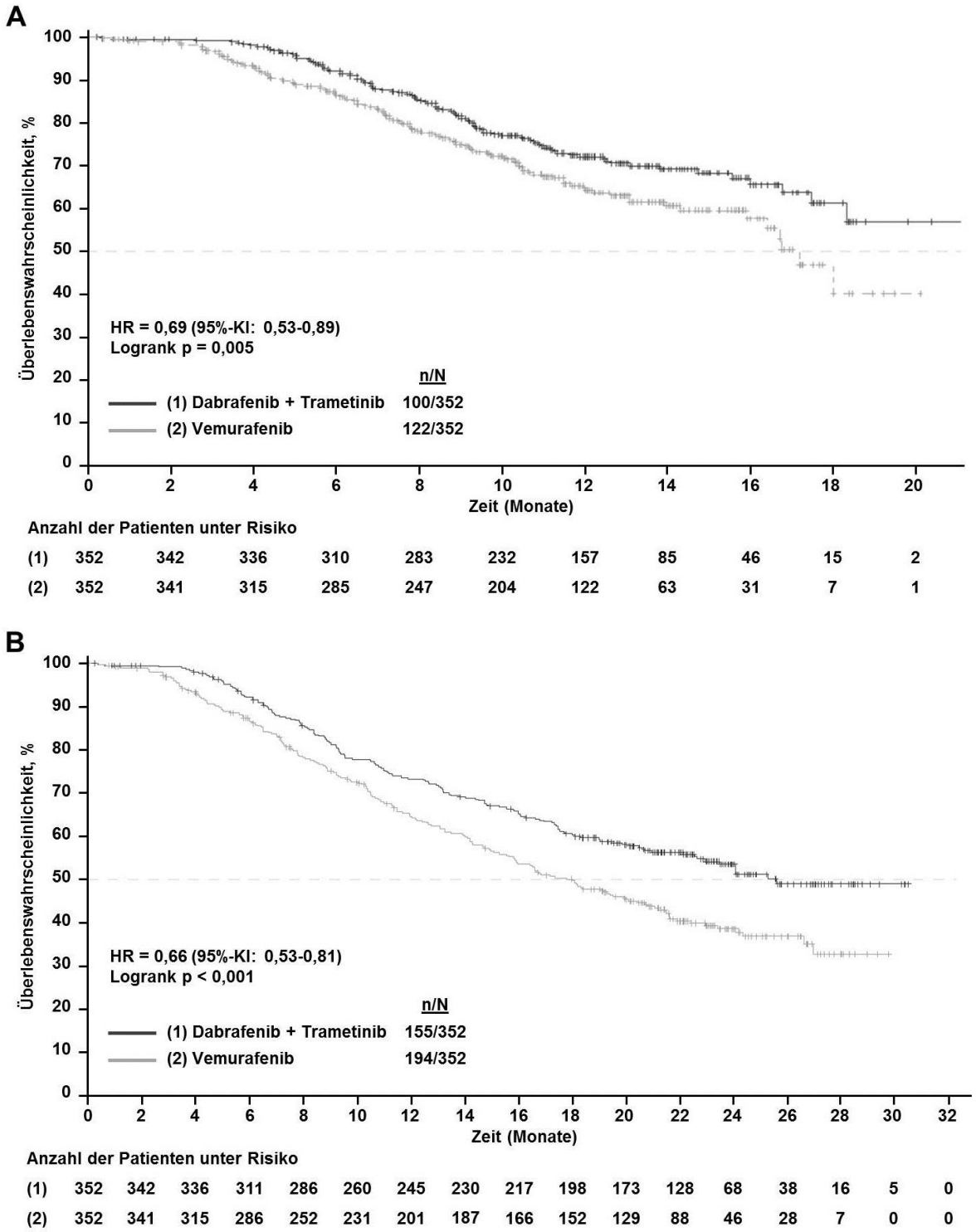


Abbildung 4-3: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben in der Studie COMBI-v unter der Kombinationstherapie mit Dabrafenib und Trametinib bzw. unter der Monotherapie mit Vemurafenib für den Datenschnitt vom 17. April 2014 nach einem medianen Follow-up von 11,0 Monaten im Kombinations- bzw. 10,0 Monaten im Vemurafenib-Arm **(A)** sowie für den Datenschnitt vom 13. März 2015 nach einem medianen Follow-up von 19,0 Monaten im Kombinations- bzw. 15,0 Monaten im Vemurafenib-Arm **(B)**. HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; n/N, Zahl der Ereignisse/Zahl der Patienten.

Das Gesamtüberleben war der primäre Endpunkt der Studie COMBI-v (72;73). Bereits zum Zeitpunkt der Interimsanalyse am 17. April 2014 zeigte sich eine deutliche Senkung des Mortalitätsrisikos unter der Kombinationstherapie mit Dabrafenib und Trametinib. Während zu diesem Zeitpunkt in der Vemurafenib-Kontrollgruppe bereits 35% der Patienten verstorben waren, lag der Anteil der Todesfälle in der Dabrafenib-Trametinib-Gruppe nur bei 28% (Tabelle 4-16) (72;73). Dies entspricht einer signifikanten Reduktion der Mortalitätsrate unter der Kombinationstherapie um 31% (HR = 0,69 [0,53-0,89]; p = 0,005). Die Separierung der Kaplan-Meier-Kurven war dabei bereits 3 bis 4 Monate nach Therapiebeginn zu beobachten und blieb über den gesamten Beobachtungszeitraum stabil (Abbildung 4-3A) (72;73). Dementsprechend lag die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten im Kombinationsarm bei 72% im Vergleich zu 65% im Vemurafenib-Arm (73). Das mediane Gesamtüberleben unter der Vemurafenib-Therapie betrug 17,2 Monate, im Kombinationsarm konnte wegen der geringen Zahl der Ereignisse bislang noch keine Schätzung vorgenommen werden (Tabelle 4-16) (72;73). Die Robustheit der Ergebnisse wurde auch durch eine Sensitivitätsanalyse bestätigt, in der verschiedene Prognoseparameter als Kovariaten in einem Cox-Regressionsmodell berücksichtigt wurden (72).

Mit den Ergebnissen dieser formell geplanten Interimsanalyse wurde die prädefinierte Grenze für einen vorzeitigen Studienabbruch überschritten und die Studie auf Empfehlung des IDMC am 14. Juli 2014 aufgrund der klaren Überlegenheit der Kombinationstherapie in Bezug auf die Verbesserung des Gesamtüberlebens protokollgemäß beendet. Zugleich wurde Patienten aus dem Vemurafenib-Arm mit Amendment 5 des Studienprotokolls ein Cross-over in den Dabrafenib-Trametinib-Arm gestattet. Um auch Langzeitdaten zur Wirksamkeit der neuen Therapie erheben zu können, wurde die Nachbeobachtung in Bezug auf das Gesamtüberleben jedoch weiterhin fortgesetzt.

Die Nachhaltigkeit des Therapieeffekts wird durch die Ergebnisse des zweiten Datenschnitts vom 13. März 2015 eindrucksvoll bestätigt, bei dem sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für Patienten unter der Kombination zeigte (HR = 0,66 [0,53-0,81]; p < 0,001) (Abbildung 4-3B) (75). Insgesamt waren zum Zeitpunkt der Auswertung bereits 55% der Patienten im Vemurafenib-Arm aber nur 44% der Patienten im Kombinationsarm verstorben. Zugleich konnte das mediane Gesamtüberleben um 7,6 Monate von 18,0 Monaten im Vemurafenib-Arm auf 25,6 Monate im Dabrafenib-Trametinib-Arm verlängert werden (Tabelle 4-16) (75).

Die Ergebnisse der COMBI-v-Studie belegen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib damit eine signifikante Senkung des Mortalitätsrisikos von Patienten mit fortgeschrittenem BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom unter der Dabrafenib-Trameti-

nib-Kombination. Die klare Überlegenheit der Kombinationstherapie zeigte sich dabei sowohl beim Datenschnitt der Interimsanalyse im April 2014 als auch beim zweiten Datenschnitt im März 2015 und war mit einer erheblichen, im vorliegenden Anwendungsgebiet bislang nicht erreichten Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 7,6 Monate auf über zwei Jahre verbunden. Dieses Ergebnis ist umso bemerkenswerter, als der mortalitätssenkende Effekt der Kombinationstherapie aufgrund des vermehrten Einsatzes überlebensverlängernder Folgetherapien im Vemurafenib-Arm sowie des nach dem ersten Datenschnitt erlaubten Cross-overs eher unterschätzt wird und der tatsächliche Überlebensvorteil durch die gleichzeitige Behandlung mit Dabrafenib und Trametinib somit sogar noch höher sein dürfte.

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

Da nur eine Studie 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 4-17: Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben“

Studie	Operationalisierung
COMBI-v	Das progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS) war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Progression oder zum Tod ungeachtet 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 festgestellt wurde, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Tumorevaluation vor dem Loss-to-follow-up bzw. vor dem Beginn der neuen antineoplastischen Therapie. Das Auftreten einer Krankheitsprogression wurde 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: CT, Computertomographie; MRT, Magnetresonanztomographie; 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 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
COMBI-v	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 des Einsatzes von drei verschiedenen Medikamenten 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. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben" daher als „niedrig" eingestuft. Siehe auch Tabelle 4-69 in 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.

Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Progressionsfreies Überleben **Datenschnitt: 17. April 2014**[*]	**COMBI-v**	
	Dabrafenib + Trametinib (N= 352)	**Vemurafenib (N = 352)**
Zahl der Patienten (n, %)		
Ereignis	166 (47)	217 (62)
Zensierung, Follow-up beendet	24 (7)	52 (15)
Zensierung, Follow-up andauernd	162 (46)	83 (24)
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,56 [0,46 – 0,69]	
p-Wert[‡]	< 0,001	
Schätzer für Überlebenszeit (Monate)[**]		
Median [95%-KI]	11,4 [9,9 – 14,9]	7,3 [5,8 – 7,8]

[*] nach einem medianen Follow-up von 11,0 Monaten im Dabrafenib-Trametinib-Arm und 10,0 Monaten im Vemurafenib-Arm

[†] Schätzung des Hazard Ratios und des zugehörigen 95%-Konfidenzintervalls nach der Methode von Pike (81), adjustiert nach LDH-Wert zu Studienbeginn und BRAF-V600-Mutationsstatus

[‡] Berechnung des p-Werts mit Hilfe eines Logrank-Tests stratifiziert nach LDH-Wert zu Studienbeginn und BRAF-V600-Mutationsstatus

[**] Schätzung mit Hilfe der Brookmeyer-Crowley-Methode (82)

Abkürzungen: BRAF, Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; KI, Konfidenzintervall; LDH, Laktatdehydrogenase

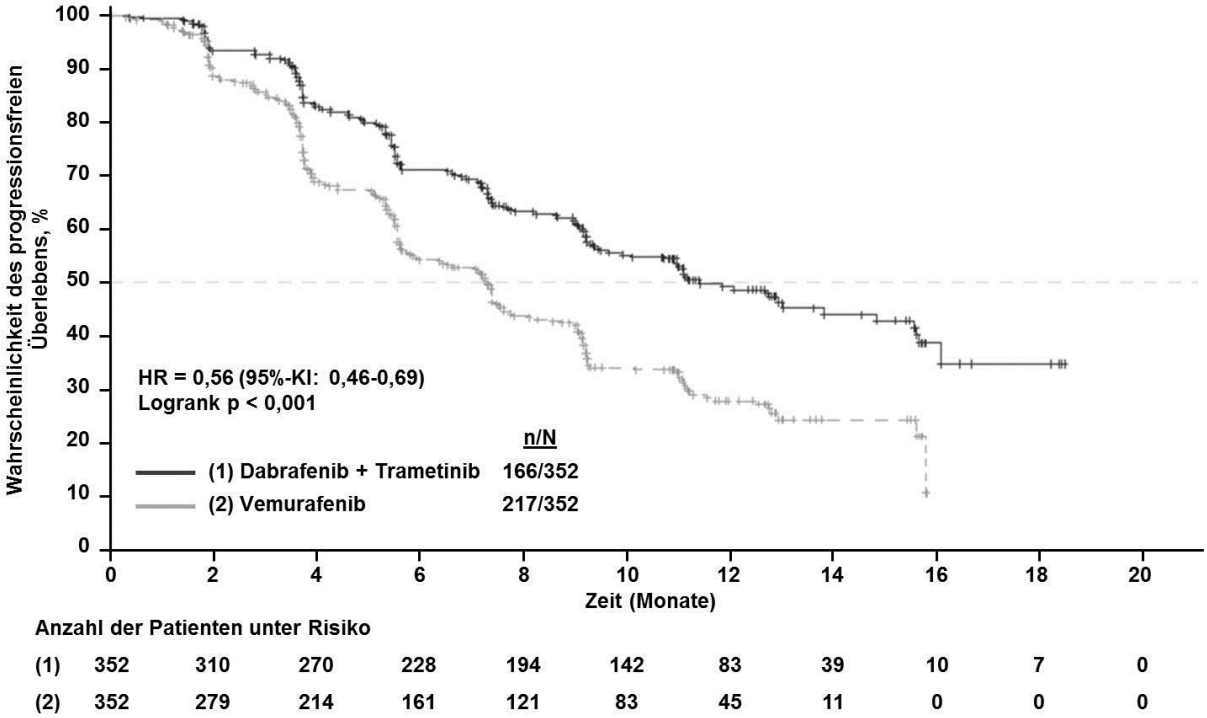


Abbildung 4-4: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben in der Studie COMBI-v unter der Kombinationstherapie mit Dabrafenib und Trametinib bzw. unter der Monotherapie mit Vemurafenib nach einem medianen Follow-up von 11,0 Monaten im Dabrafenib-Trametinib-Arm bzw. 10,0 Monaten im Vemurafenib-Arm. HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; n/N, Zahl der Ereignisse/Zahl der Patienten.

Das progressionsfreie Überleben wurde als sekundärer Endpunkt der COMBI-v-Studie untersucht. Beim Datenschnitt im April 2014 zeigte sich bereits ein signifikanter Vorteil für die Kombinationstherapie (Tabelle 4-19) (72;73). Nach Beurteilung durch die lokalen Prüfärzte verlängerte sich das mediane progressionsfreie Überleben von 7,3 Monaten im Vemurafenib-Arm auf 11,4 Monate im Kombinationsarm. Dies entspricht einer klinisch relevanten Differenz von 4,1 Monaten. In der Vemurafenib-Gruppe war zu diesem Zeitpunkt bei 62% der Patienten ein Ereignis aufgetreten, wohingegen dies nur bei 47% der Patienten in der Dabrafenib-Trametinib-Gruppe der Fall war. Das Risiko, eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, konnte unter der Behandlung mit Dabrafenib und Trametinib somit um 44% gesenkt werden (HR = 0,56 [0,46-0,69]; p < 0,001). Die Wirksamkeitsunterschiede zwischen den beiden Therapien zeigten sich dabei in einer frühen und lang anhaltenden Separierung der Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 4-4). Die Robustheit der Ergebnisse wurde außerdem in einer Reihe von Sensitivitätsanalysen bestätigt, in denen beispielsweise eine symptomatische Krankheitsprogression oder der Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie ebenfalls als Ereignis berücksichtigt wurden. Auch in einem Cox-Regressionsmodell mit Adjustierung für verschiedene Prognoseparameter bestätigte sich der Vorteil der Kombinationstherapie (72).

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

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

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 4-20: Operationalisierung von „Tumoransprechen“

Studie	Operationalisierung
COMBI-v	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 bestätigten 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 festgestellt wurde, 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 4-21: 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						
COMBI-v	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Operationalisierung: Dauer des Ansprechens						
COMBI-v	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. Aufgrund des Einsatzes von drei verschiedenen Medikamenten 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. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Tumoransprechen“ daher als „niedrig“ eingestuft. Siehe auch Tabelle 4-69 in 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 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tumoransprechen **Datenschnitt: 17. April 2014**	**COMBI-v**	
	Dabrafenib + Trametinib (N= 352)*	**Vemurafenib (N = 352)***
Gesamtansprechrate		
Gesamtansprechrate (ORR)		
Zahl der Patienten (n, %)	226 (64)	181 (51)†
RR vs. Vemurafenib [95%-KI]	1,25 [1,10 – 1,42]	
OR vs. Vemurafenib [95%-KI]	1,695 [1,3 – 2,3]	
Risikodifferenz vs. Vemurafenib [95%-KI]	0,13 [0,06 – 0,20]	
p-Wert‡	0,0006	
Bestes Ansprechen (n, %)		
Vollständiges Ansprechen (CR)**	47 (13)	27 (8)
Partielles Ansprechen (PR)**	179 (51)	153 (44)
Stabile Erkrankung**	92 (26)	106 (30)
Krankheitsprogression**	22 (6)	38 (11)
Nicht auswertbar	11 (3)	26 (7)
Dauer des Ansprechens		
N (gesamt)	226	181
Zahl der Patienten (n, %)		
Ereignis	89 (39)	93 (51)
Zensierung, Follow-up beendet	3 (1)	12 (7)
Zensierung, Follow-up andauernd	134 (59)	76 (42)
Schätzer für Dauer des Ansprechens (Monate)		
Median [95%-KI]	13,8 [11,0 – n. e.]	7,5 [7,3 – 9,3]

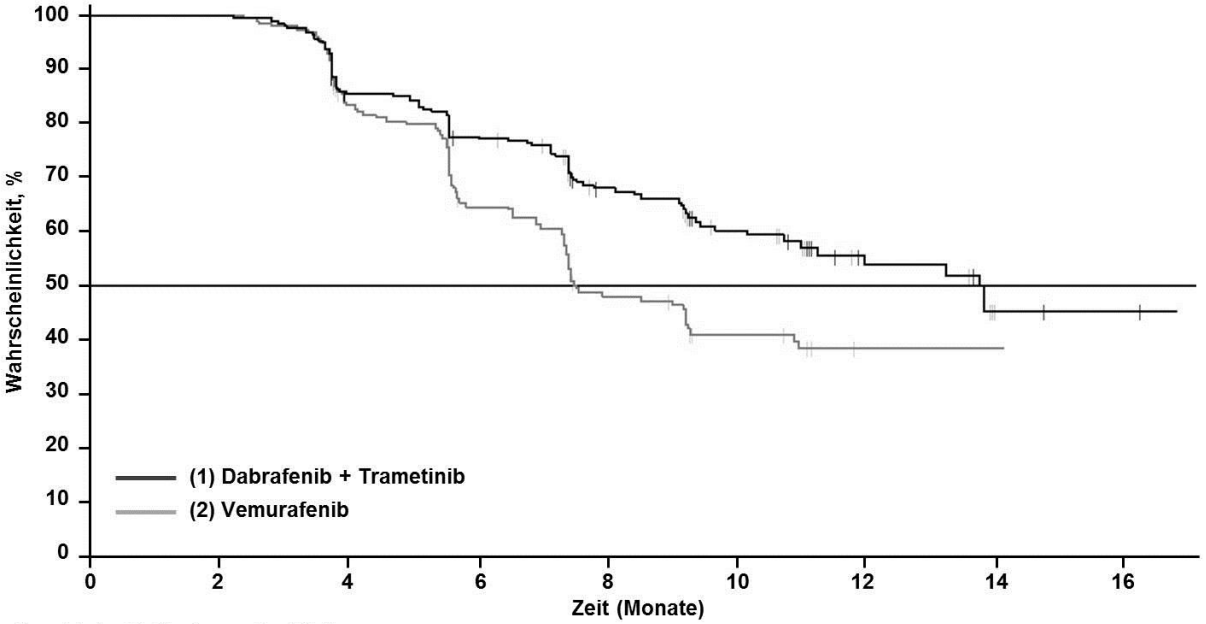
* Im Gegensatz zur Auswertung im Studienbericht wurden alle Patienten in die Analyse eingeschlossen. Patienten, für die zu Studienbeginn keine messbare Erkrankung vorlag (ein Patient in der Dabrafenib-Trametinib-Gruppe und zwei Patienten in der Vemurafenib-Gruppe) wurden dabei als Non-Responder klassifiziert.

† Die Zahl der Patienten mit einem partiellen oder vollständigen Ansprechen wurde korrigiert, da die Angabe im Studienbericht fehlerhaft ist.

‡ Berechnung des p-Werts mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests

** 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



Anzahl der Patienten unter Risiko

(1)	226	226	189	162	114	66	31	8	4
(2)	181	178	138	99	63	35	5	1	0

Abbildung 4-5: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Dauer des Ansprechens

Kaplan-Meier-Kurven für die Dauer des Ansprechens in der Studie COMBI-v unter der Kombinationstherapie mit Dabrafenib und Trametinib bzw. unter der Monotherapie mit Vemurafenib nach einem medianen Follow-up von 11,0 Monaten im Dabrafenib-Trametinib-Arm bzw. 10,0 Monaten im Vemurafenib-Arm. In die Analyse wurden alle Patienten eingeschlossen, die zu irgendeinem Zeitpunkt im Studienverlauf ein bestätigtes partielles oder vollständiges Ansprechen erreicht hatten. Auf der X-Achse ist die Zeit seit dem ersten Erreichen eines solchen Ansprechens dargestellt. n/N, Zahl der Ereignisse/Zahl der Patienten.

Die Gesamtansprechrate (ORR) und die Dauer des Ansprechens in Bezug auf das Tumoransprechen zählten zu den sekundären Endpunkten der COMBI-v-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 (PR) oder vollständiges Ansprechen (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 4-20). Die Evaluation aller Parameter des Tumoransprechens erfolgte standardisiert anhand der RECIST-Kriterien.

Wie die Ergebnisse der Interimsanalyse vom April 2014 zeigten, war die Gesamtansprechrate unter der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie signifikant höher als unter der Kontrolltherapie (64% vs. 51%; p = 0,0006) (Tabelle 4-22) (72;73). Bei 13% der Patienten im

Kombinationsarm wurde dabei ein vollständiges Ansprechen dokumentiert, während dies nur bei 8% der Vemurafenib-Patienten der Fall war. Insgesamt behielten rund 60% der Patienten in der Dabrafenib-Trametinib-Gruppe ein bereits erreichtes Ansprechen bis zum Datenschnitt für die vorliegende Analyse bei. Die mediane Ansprechdauer unter der Kombinationstherapie betrug 13,8 Monate und war damit nahezu doppelt so lange wie im Komparator-Arm, in dem sie lediglich bei 7,5 Monaten lag (Abbildung 4-5). Auch die Analyse des Tumoransprechens bestätigt damit den klaren Vorteil der Kombinationsbehandlung mit Dabrafenib und Trametinib gegenüber der Vemurafenib-Monotherapie.

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

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

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 4-23: Operationalisierung von „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“

Studie	Operationalisierung
COMBI-v	Der Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ wurde über die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik operationalisiert. Diese war definiert als die Zeit von Beginn der Behandlung bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung, wobei eine Verminderung des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte als klinisch relevante Verschlechterung angesehen wurde. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung. 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. Zur besseren Vergleichbarkeit werden die Zahlenwerte des Fragebogens jeweils in lineare Werte auf einer Skala von 0 bis 100 transformiert. Bei den für die Erfassung der Krankheitssymptomatik herangezogenen Symptomskalen bzw. Einzel-Items zeigen dabei höhere Werte eine stärker ausgeprägte Symptomatik an. Der Fragebogen wurde zu Behandlungsbeginn, alle 8 Wochen bis zu Woche 56, danach alle 12 Wochen bis zur Progression sowie 5 Wochen nach der Progression ausgefüllt.
Abkürzungen: 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 4-24: 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
COMBI-v	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es lagen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine relevante Verzerrung der Ergebnisse jedoch nicht ausgeschlossen werden. Da der Fragebogen nur bis 5 Wochen nach der Progression ausgefüllt wurde und das mediane progressionsfreie Überleben im Interventionsarm deutlich länger war als im Vergleichsarm (11,4 Monate vs. 7,3 Monate), muss zudem von einer erheblich längeren Beobachtungsdauer im Interventionsarm ausgegangen werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ deshalb als „hoch“ eingestuft. Siehe auch Tabelle 4-69 in 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.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Krankheitssymptomatik: EORTC-QLQ-C30 **Datenschnitt: 17. April 2014**	**COMBI-v**	
	Dabrafenib + Trametinib (N= 352)	**Vemurafenib (N = 352)**
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik[*]: Fatigue		
Patienten mit Ereignis (n, %)	209 (59)	214 (61)
Zeit bis zum Ereignis		
Ereignisse/Zensierungen	209/143	214/138
Median in Monaten [95%-KI]	5,3 [3,7 – 5,6]	3,7 [2,1 – 5,55]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,85 [0,71 – 1,03]	
p-Wert[‡]	0,1043	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik[*]: Übelkeit/Erbrechen		
Patienten mit Ereignis (n, %)	137 (39)	148 (42)
Zeit bis zum Ereignis		
Ereignisse/Zensierungen	137/215	148/204
Median in Monaten [95%-KI]	15,6 [11,0 – n. e.]	9,3 [7,4 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,78 [0,62 – 0,99]	
p-Wert[‡]	0,0393	

Krankheitssymptomatik: EORTC-QLQ-C30 **Datenschnitt: 17. April 2014**	**COMBI-v**	
	Dabrafenib + Trametinib (N= 352)	**Vemurafenib (N = 352)**
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik*: Schmerzen		
Patienten mit Ereignis (n, %)	140 (40)	171 (49)
Zeit bis zum Ereignis		
Ereignisse/Zensierungen	140/212	171/181
Median in Monaten [95%-KI]	13,6 [9,4 – n. e.]	5,8 [5,55 – 7,7]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,61 [0,49 – 0,76]	
p-Wert‡	< 0,0001	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik*: Dyspnoe		
Patienten mit Ereignis (n, %)	115 (33)	121 (34)
Zeit bis zum Ereignis		
Ereignisse/Zensierungen	115/237	121/231
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [15,6 – n. e.]	n. e. [9,6 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,84 [0,65 – 1,08]	
p-Wert‡	0,1786	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik*: Schlaflosigkeit		
Patienten mit Ereignis (n, %)	105 (30)	152 (43)
Zeit bis zum Ereignis		
Ereignisse/Zensierungen	105/247	152/200
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [15,7 – n. e.]	8,3 [7,3 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,52 [0,40 – 0,67]	
p-Wert‡	< 0,0001	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik*: Appetitverlust		
Patienten mit Ereignis (n, %)	101 (29)	154 (44)
Zeit bis zum Ereignis		
Ereignisse/Zensierungen	101/251	154/198
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	9,2 [5,55 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,48 [0,37 – 0,62]	
p-Wert‡	< 0,0001	
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik*: Obstipation		
Patienten mit Ereignis (n, %)	110 (31)	73 (21)
Zeit bis zum Ereignis		
Ereignisse/Zensierungen	110/242	73/279
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [13,0 – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	1,41 [1,05 – 1,90]	
p-Wert‡	0,0233	

Krankheitssymptomatik: EORTC-QLQ-C30 **Datenschnitt: 17. April 2014**	**COMBI-v**	
	Dabrafenib + Trametinib (N= 352)	**Vemurafenib (N = 352)**
Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik*: Diarrhö		
Patienten mit Ereignis (n, %)	131 (37)	181 (51)
Zeit bis zum Ereignis		
Ereignisse/Zensierungen	131/221	181/171
Median in Monaten [95%-KI]	18,5 [11,1 – 18,5]	5,55 [4,3 – 7,4]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,51 [0,40 – 0,64]	
p-Wert‡	< 0,0001	

* eine Verminderung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen

† Schätzung mit Hilfe eines Cox-Regressionsmodells ohne Adjustierung für weitere Kovariablen

‡ berechnet mit Hilfe eines Wald-Chi-Quadrat-Tests

Abkürzungen: EORTC-QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht

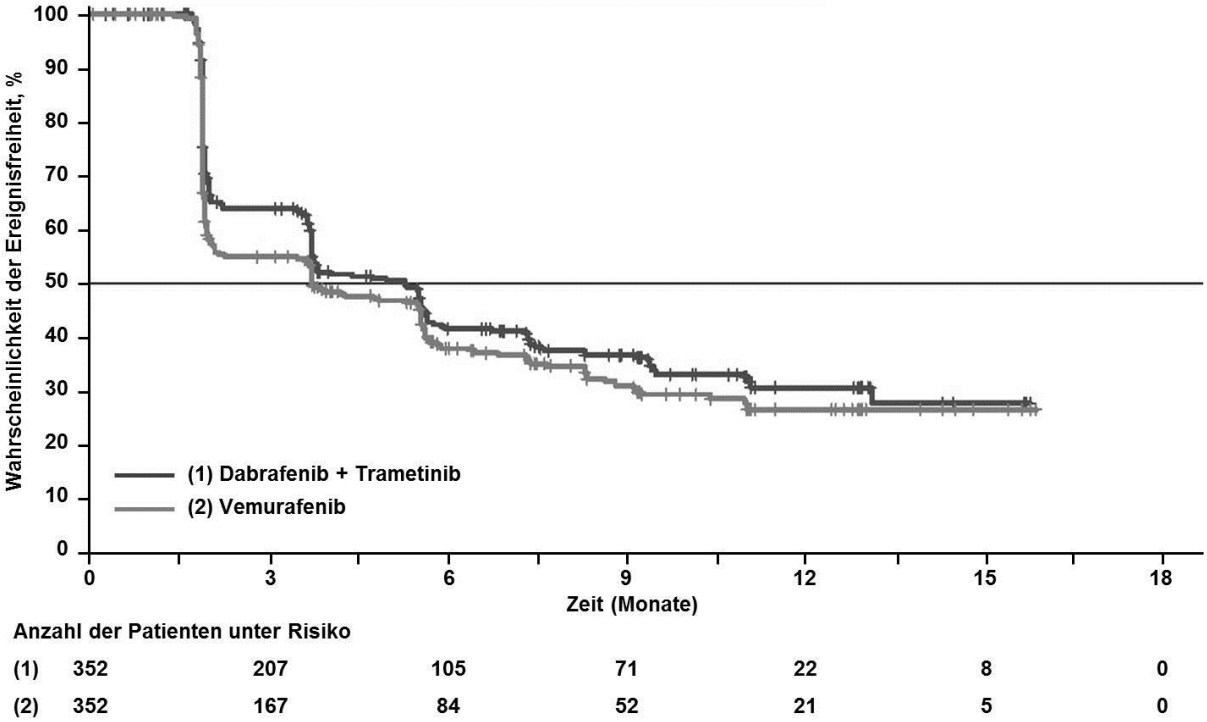


Abbildung 4-6: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Fatigue – Kaplan-Meier-Kurven

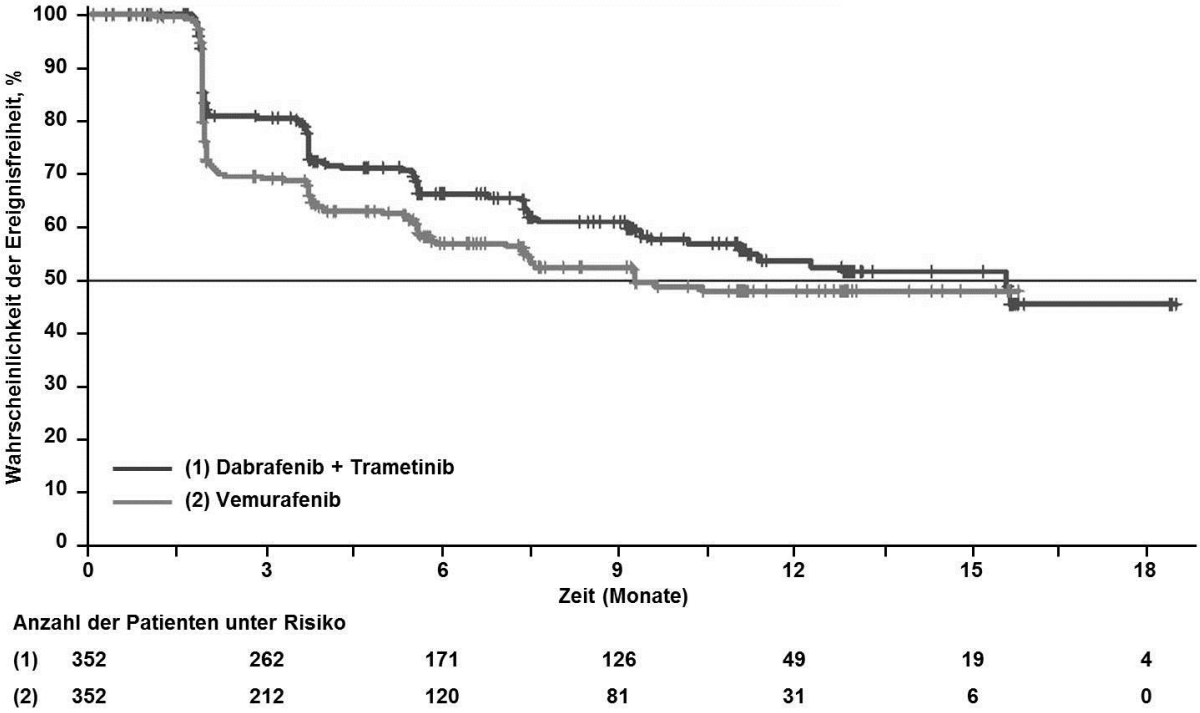


Abbildung 4-7: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Übelkeit/Erbrechen – Kaplan-Meier-Kurven

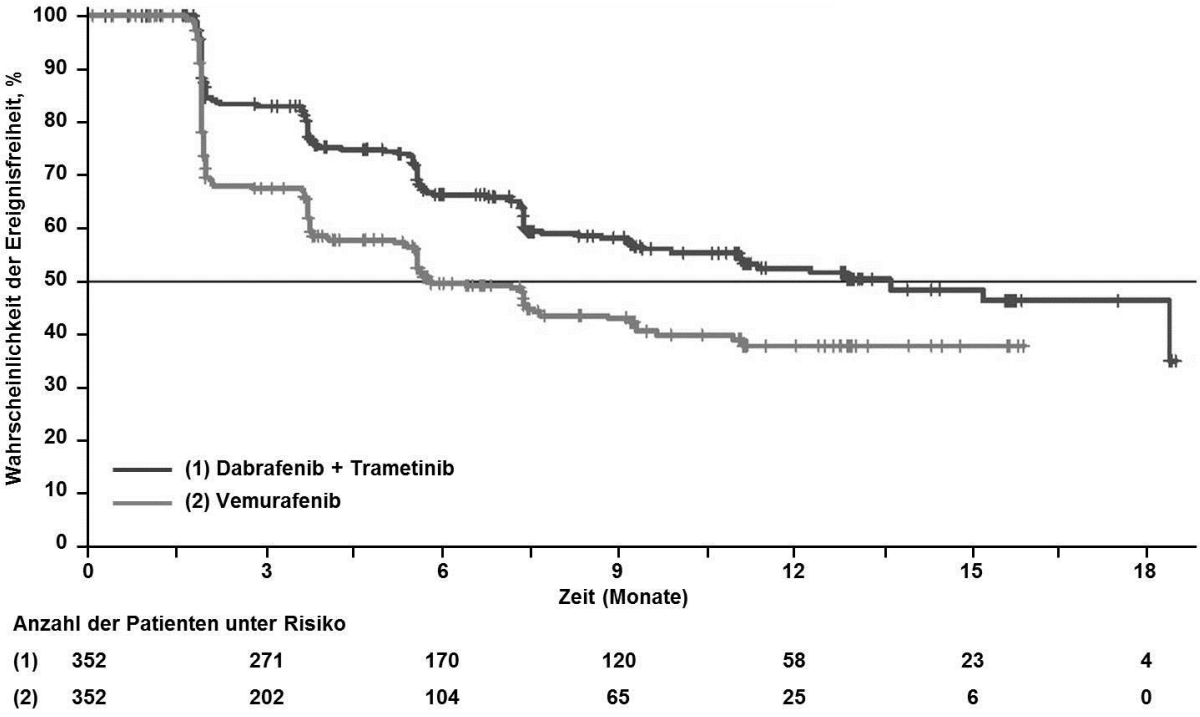


Abbildung 4-8: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schmerzen – Kaplan-Meier-Kurven

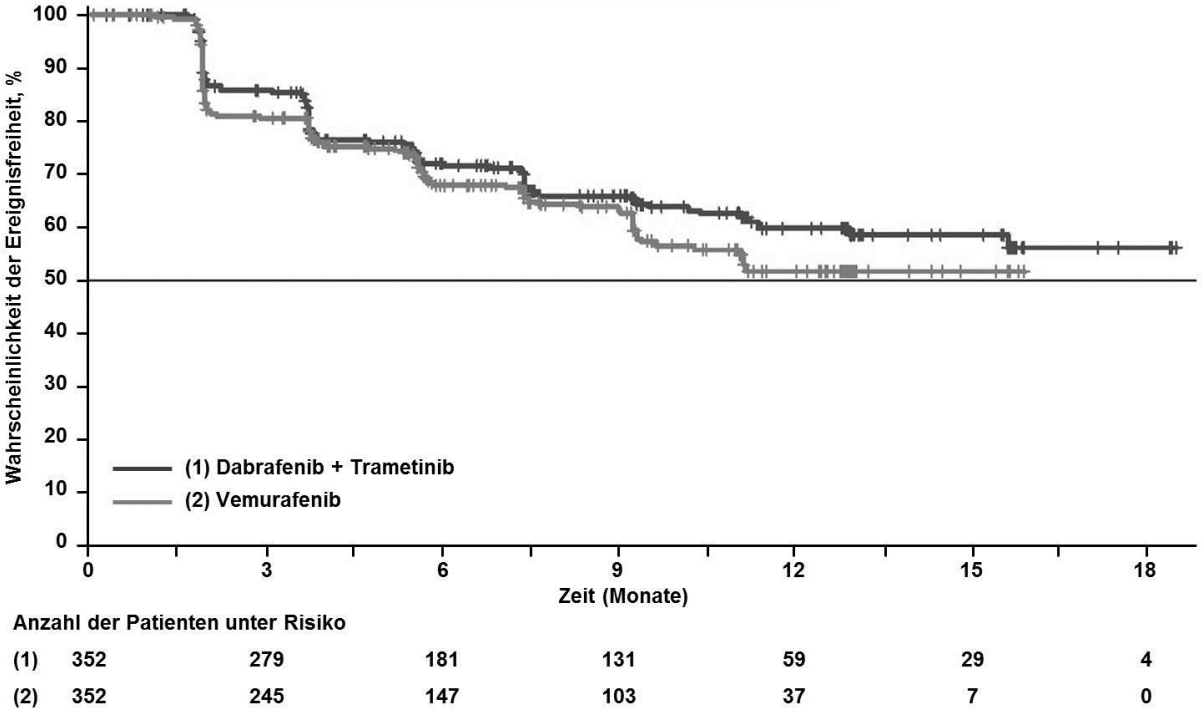


Abbildung 4-9: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Dyspnoe – Kaplan-Meier-Kurven

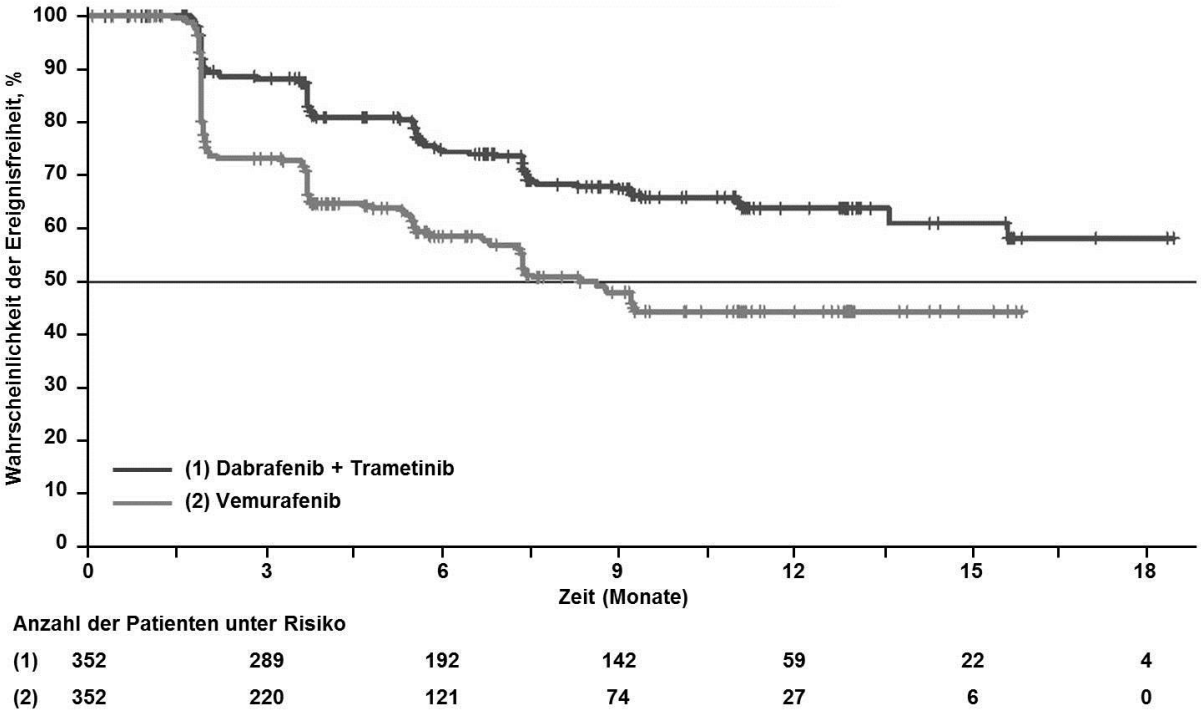


Abbildung 4-10: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schlaflosigkeit – Kaplan-Meier-Kurven

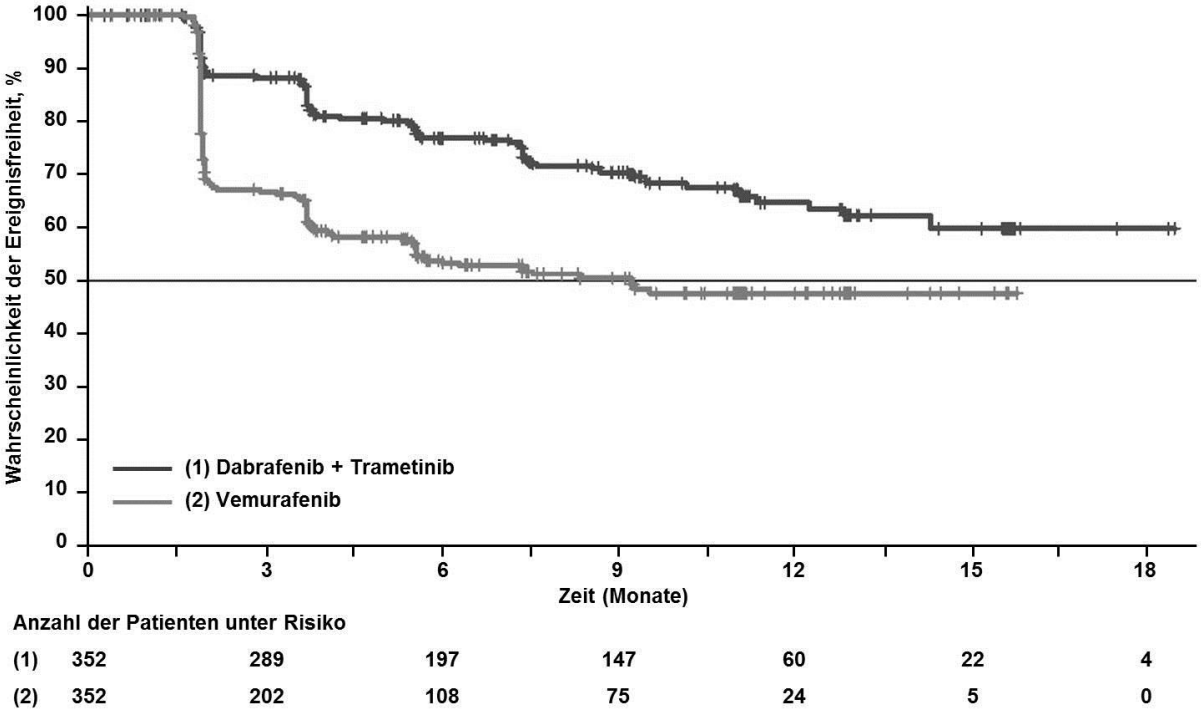


Abbildung 4-11: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Appetitverlust – Kaplan-Meier-Kurven

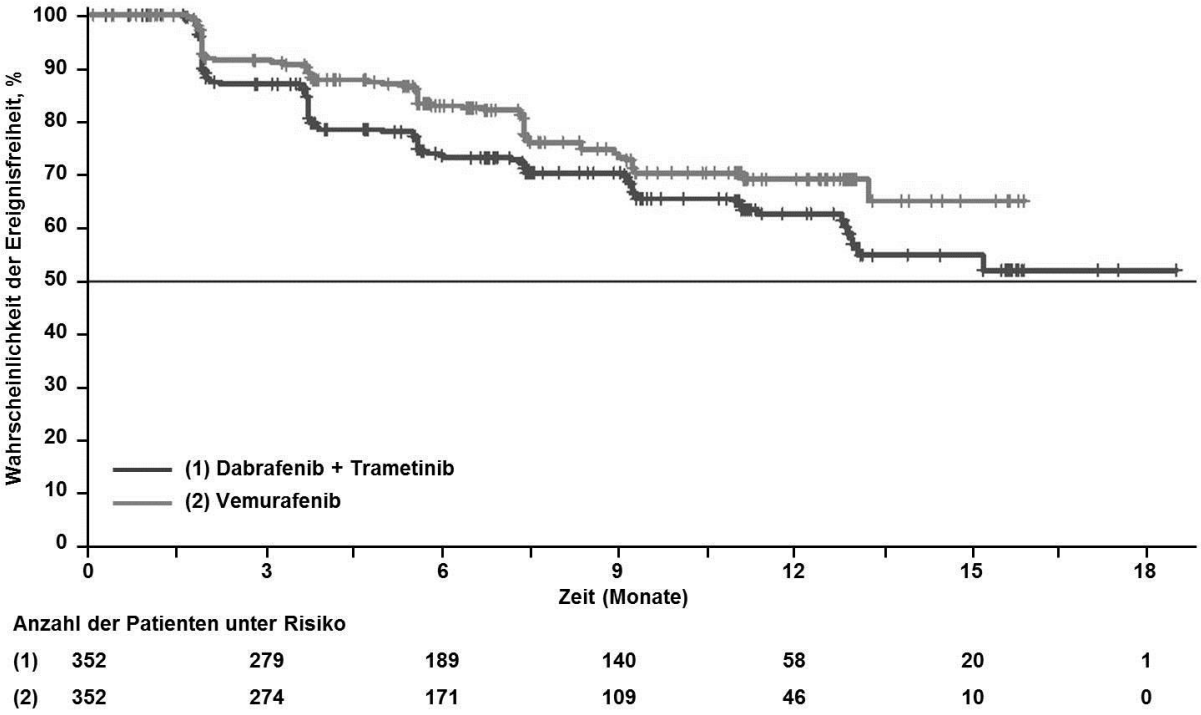


Abbildung 4-12: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Obstipation – Kaplan-Meier-Kurven

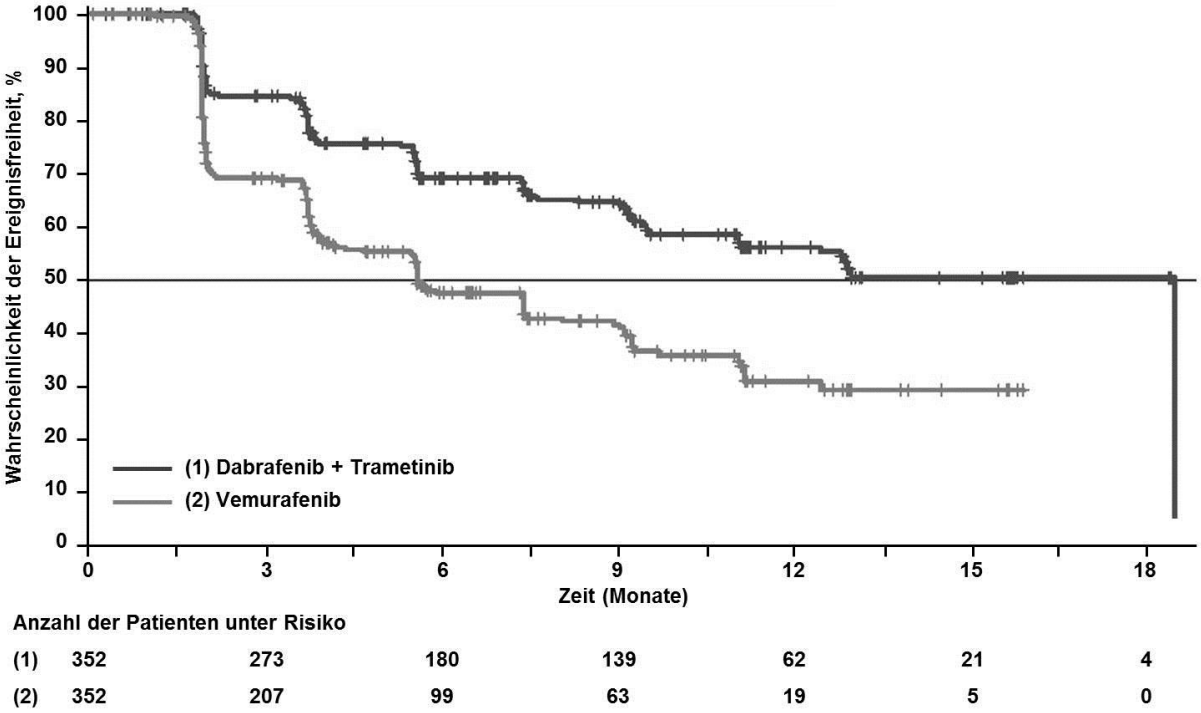


Abbildung 4-13: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Diarrhö – Kaplan-Meier-Kurven

Die krankheitsbedingten Symptome wurden in der COMBI-v-Studie mit Hilfe des QLQ-C30-Fragebogens der EORTC erhoben (72). Der Fragebogen umfasst neben einer Globalskala sowie fünf Funktionsskalen zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auch einige Symptomskalen sowie Einzel-Items, die die häufigsten von Tumorpatienten berichteten Symptome wie Fatigue, Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation und Diarrhö erfassen (24). Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Symptomskalen des Fragebogens zur Erhebung der Krankheitssymptome herangezogen. Die einzelnen Skalen können jeweils Werte von 0 bis 100 annehmen, wobei höhere Werte eine stärker ausgeprägte Symptomatik anzeigen.

Die Erhebung der Daten erfolgte alle 8 Wochen bis zu Woche 56, danach alle 12 Wochen bis zur Progression sowie 5 Wochen nach der Progression (72). Da das mediane progressionsfreie Überleben im Interventionsarm deutlich länger war als im Vergleichsarm (11,4 Monate vs. 7,3 Monate), muss somit von einer erheblich längeren Beobachtungsdauer im Interventionsarm ausgegangen werden. Um die variablen Beobachtungszeiten der Patienten adäquat zu berücksichtigen, erfolgte die Auswertung der Ergebnisse gemäß der vom IQWiG angewendeten Methodik auf Basis von Überlebenszeitanalysen (Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik) (27). Dargestellt ist jeweils die Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung, wobei eine Verschlechterung um mindestens 10 Punkte auf-

grund der Validierung von Osoba und Kollegen als Kriterium für eine klinisch relevante Verschlechterung herangezogen wurde (29).

Wie die in Tabelle 4-25 dargestellten Ergebnisse der COMBI-v-Studie belegen, war die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik unter der Kombinationstherapie mit Dabrafenib und Trametinib in Bezug auf die Mehrzahl der untersuchten Symptome deutlich länger als unter Vemurafenib (75). So zeigte sich für die Symptome Schmerzen und Diarrhö ein statistisch signifikanter Vorteil für die Kombinationstherapie (HR = 0,61 [0,49-0,76] und HR = 0,51 [0,40-0,64]; jeweils $p < 0,0001$), wobei die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik in der Dabrafenib-Trametinib-Gruppe mit 13,6 bzw. 18,5 Monaten mehr als doppelt so lange war wie in der Komparator-Gruppe (5,8 Monate bzw. 5,55 Monate). Auch für die Symptome Schlaflosigkeit (HR = 0,52 [0,40-0,67]; $p < 0,0001$), Übelkeit/Erbrechen (HR = 0,78 [0,62-0,99]; $p = 0,0393$) und Appetitverlust (HR = 0,48 [0,37-0,62]; $p < 0,0001$) trat eine klinisch relevante Verschlechterung unter der Kombinationstherapie signifikant später ein als unter Vemurafenib. Die Wirksamkeitsunterschiede zwischen den beiden Therapien zeigten sich dabei in einer frühen und lang anhaltenden Separierung der Kaplan-Meier-Kurven (siehe Abbildung 4-6 bis Abbildung 4-13) (75). Im Gegensatz dazu ergab der Vergleich zwischen den beiden Studienarmen nur für das Symptom Obstipation einen Unterschied zugunsten von Vemurafenib (HR = 1,41 [1,05-1,90]; $p = 0,0233$), der aber vermutlich auf die unter der Vemurafenib-Therapie auftretenden Diarrhöen zurückzuführen ist und somit eher einen Nachteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie reflektiert (Tabelle 4-25) (75).

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

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

4.3.1.3.1.5 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 4-26: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“

Studie	Operationalisierung
COMBI-v	Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ wurde über die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität operationalisiert. Diese war definiert als die Zeit von Beginn der Behandlung bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung, wobei eine Verminderung des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte als klinisch relevante Verschlechterung angesehen wurde. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung. 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. Zur besseren Vergleichbarkeit werden die Zahlenwerte des Fragebogens jeweils in lineare Werte auf einer Skala von 0 bis 100 transformiert. Bei den für die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogenen Global- bzw. Funktionsskalen sind dabei höhere Werte mit einem besseren Zustand bzw. einem besseren Befinden des Patienten gleichzusetzen. Der Fragebogen wurde zu Behandlungsbeginn, alle 8 Wochen bis zu Woche 56, danach alle 12 Wochen bis zur Progression sowie 5 Wochen nach der Progression ausgefüllt.
Abkürzungen: 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 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „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
COMBI-v	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es lagen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine relevante Verzerrung der Ergebnisse jedoch nicht ausgeschlossen werden. Da der Fragebogen nur bis 5 Wochen nach der Progression ausgefüllt wurde und das mediane progressionsfreie Überleben im Interventionsarm deutlich länger war als im Vergleichsarm (11,4 Monate vs. 7,3 Monate), muss zudem von einer erheblich längeren Beobachtungsdauer im Interventionsarm ausgegangen werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ deshalb als „hoch“ eingestuft. Siehe auch Tabelle 4-69 in 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.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC-QLQ-C30 **Datenschnitt: 17. April 2014**	**COMBI-v**	
	Dabrafenib + Trametinib (N= 352)	**Vemurafenib (N = 352)**
Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität[*]: Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität		
Patienten mit Ereignis (n, %)	151 (43)	181 (51)
Zeit bis zum Ereignis		
Ereignisse/Zensierungen	151/201	181/171
Median in Monaten [95%-KI]	11,1 [8,8 – n. e.]	5,6 [4,0 – 7,4]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,64 [0,51 – 0,79]	
p-Wert[‡]	< 0,0001	
Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität[*]: Körperliche Funktion		
Patienten mit Ereignis (n, %)	133 (38)	159 (45)
Zeit bis zum Ereignis		
Ereignisse/Zensierungen	133/219	159/193
Median in Monaten [95%-KI]	15,2 [10,2 – n. e.]	7,4 [5,55 – 11,0]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,66 [0,53 – 0,83]	
p-Wert[‡]	0,0005	

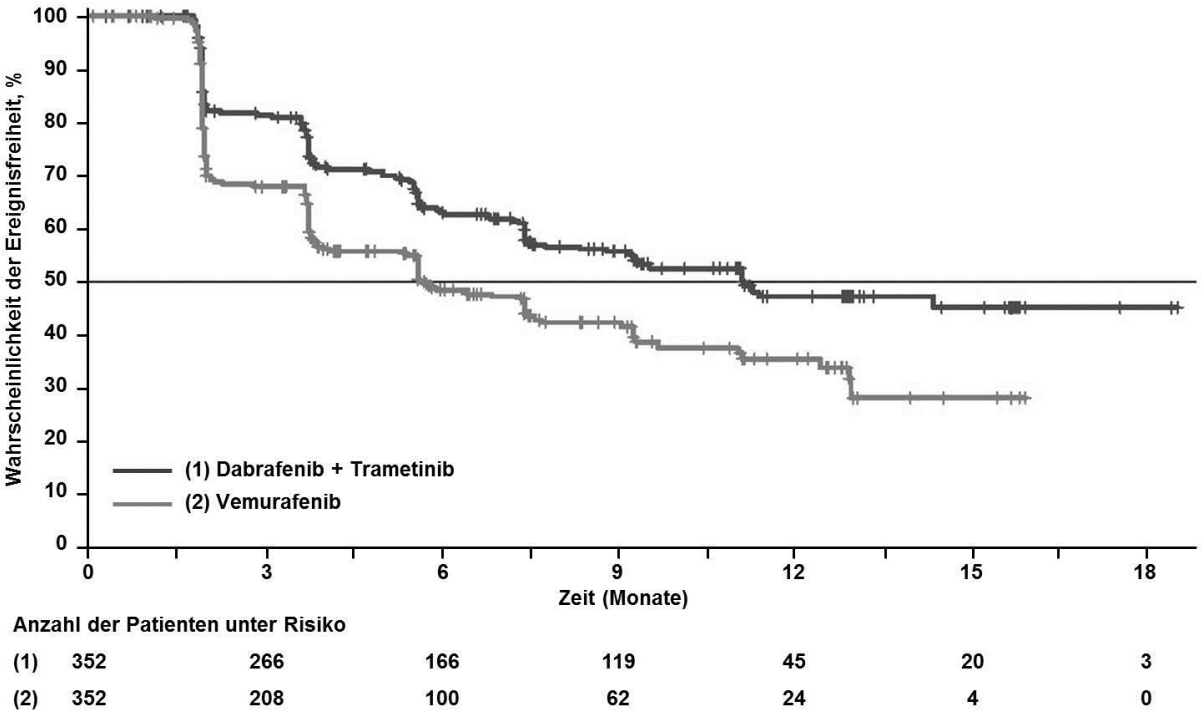
Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC-QLQ-C30 **Datenschnitt: 17. April 2014**	**COMBI-v**	
	Dabrafenib + Trametinib (N= 352)	**Vemurafenib (N = 352)**
Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität*: Rollenfunktion		
Patienten mit Ereignis (n, %)	169 (48)	191 (54)
Zeit bis zum Ereignis		
Ereignisse/Zensierungen	169/183	191/161
Median in Monaten [95%-KI]	9,2 [7,4 – 12,45]	5,55 [3,75 – 5,9]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,69 [0,56 – 0,85]	
p-Wert‡	0,0006	
Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität*: Emotionale Funktion		
Patienten mit Ereignis (n, %)	103 (29)	118 (33,5)
Zeit bis zum Ereignis		
Ereignisse/Zensierungen	103/249	118/234
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [15,7 – n. e.]	13,3 [9,2 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,70 [0,54 – 0,91]	
p-Wert‡	0,0080	
Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität*: Kognitive Funktion		
Patienten mit Ereignis (n, %)	155 (44)	165 (47)
Zeit bis zum Ereignis		
Ereignisse/Zensierungen	155/197	165/187
Median in Monaten [95%-KI]	9,4 [7,5 – n. e.]	7,4 [5,55 – 9,3]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,77 [0,62 – 0,96]	
p-Wert‡	0,0204	
Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität*: Soziale Funktion		
Patienten mit Ereignis (n, %)	145 (41)	191 (54)
Zeit bis zum Ereignis		
Ereignisse/Zensierungen	145/207	191/161
Median in Monaten [95%-KI]	12,3 [9,5 – n. e.]	5,55 [4,6 – 6,8]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,59 [0,47 – 0,73]	
p-Wert‡	< 0,0001	

* Eine Verminderung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen

† Schätzung mit Hilfe eines Cox-Regressionsmodells ohne Adjustierung für weitere Kovariablen

‡ berechnet mit Hilfe eines Wald-Chi-Quadrat-Tests

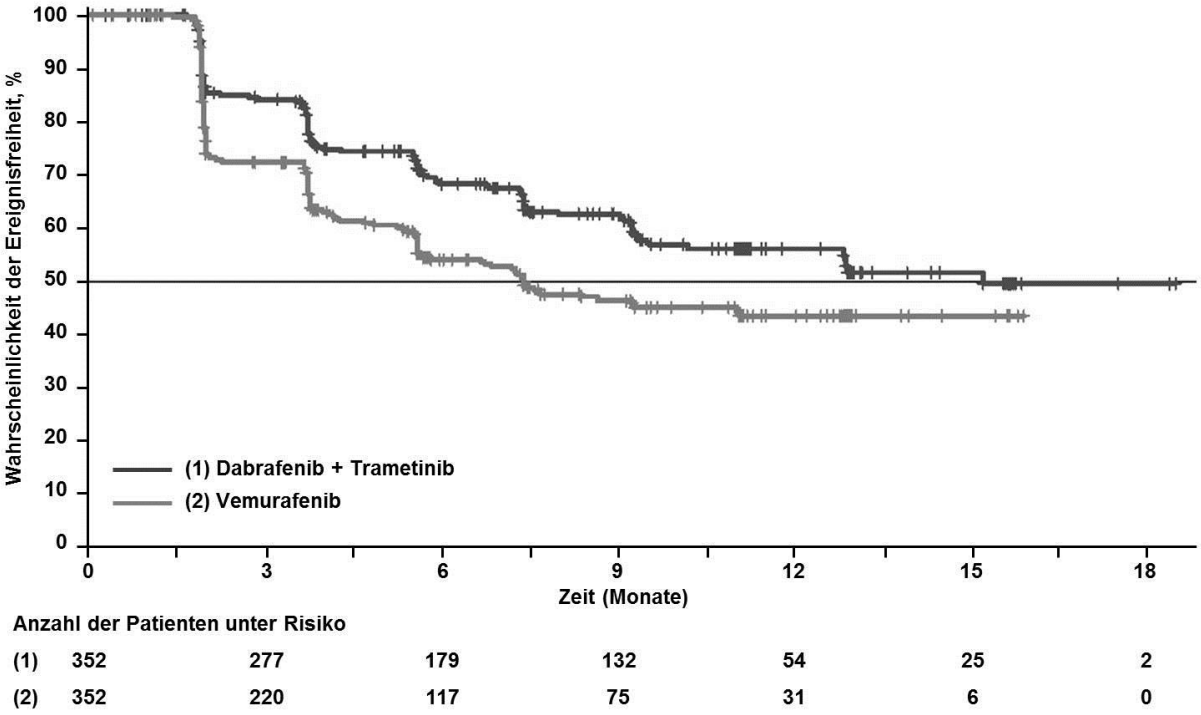
Abkürzungen: EORTC-QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht



Anzahl der Patienten unter Risiko

(1)	352	266	166	119	45	20	3
(2)	352	208	100	62	24	4	0

Abbildung 4-14: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität – Kaplan-Meier-Kurven



Anzahl der Patienten unter Risiko

(1)	352	277	179	132	54	25	2
(2)	352	220	117	75	31	6	0

Abbildung 4-15: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Körperliche Funktion – Kaplan-Meier-Kurven

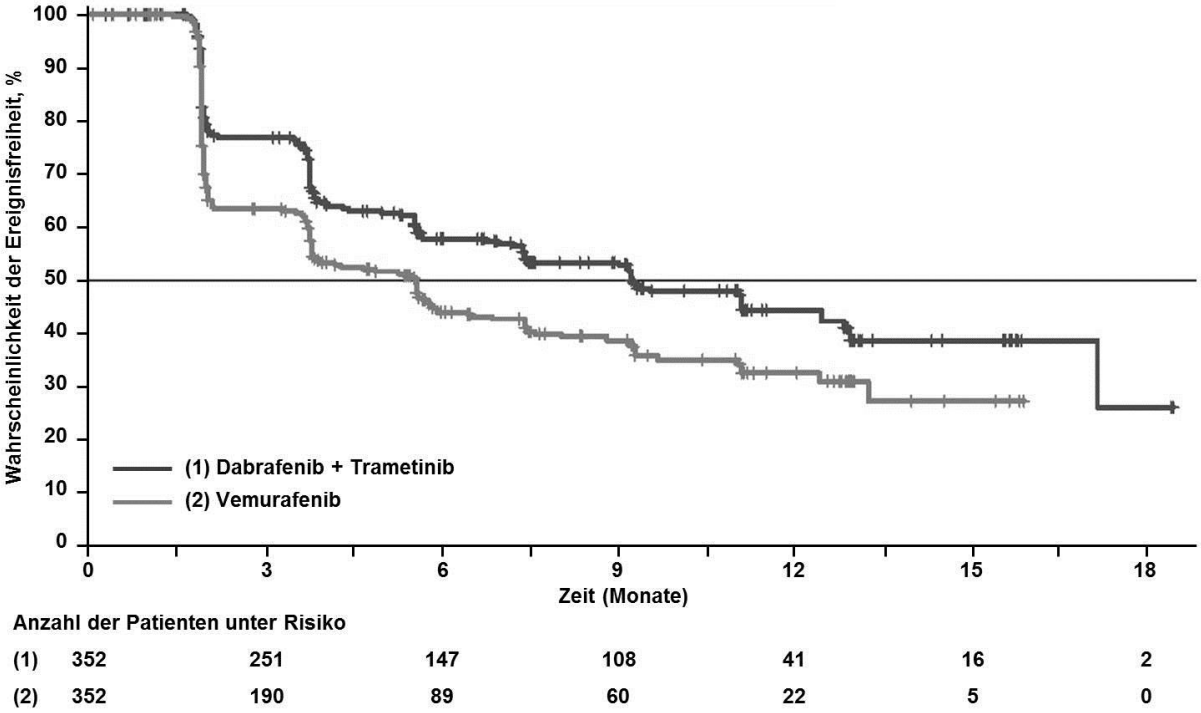


Abbildung 4-16: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Rollenfunktion – Kaplan-Meier-Kurven

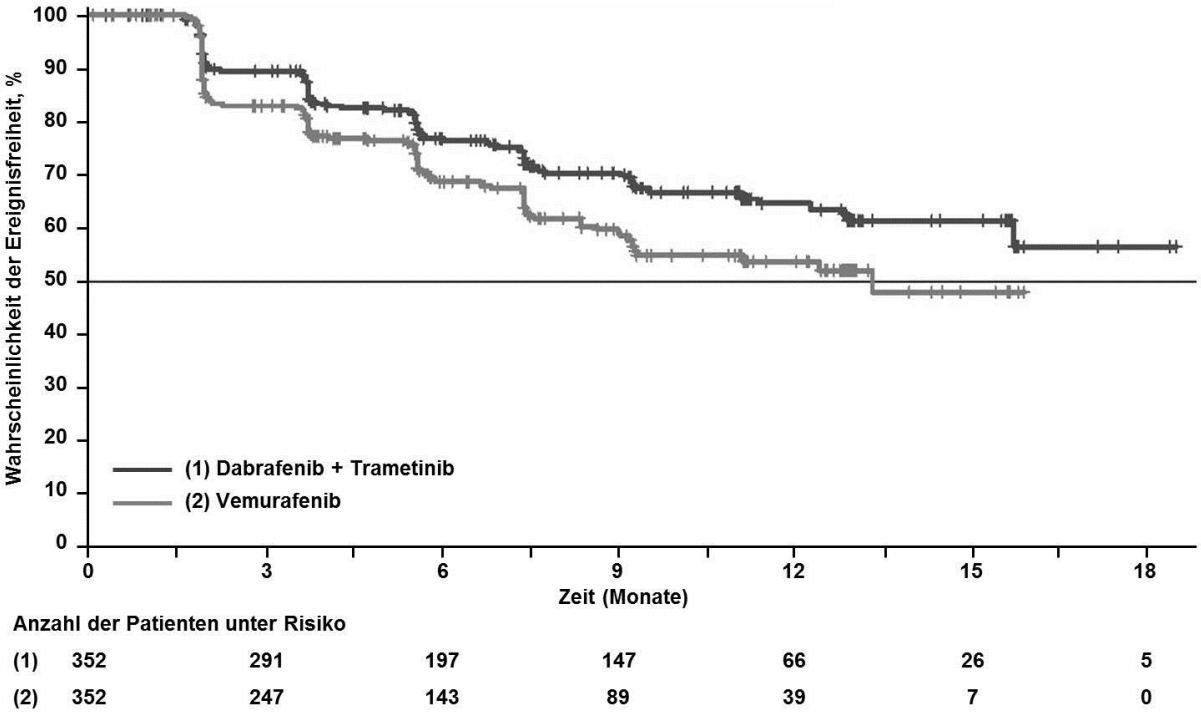
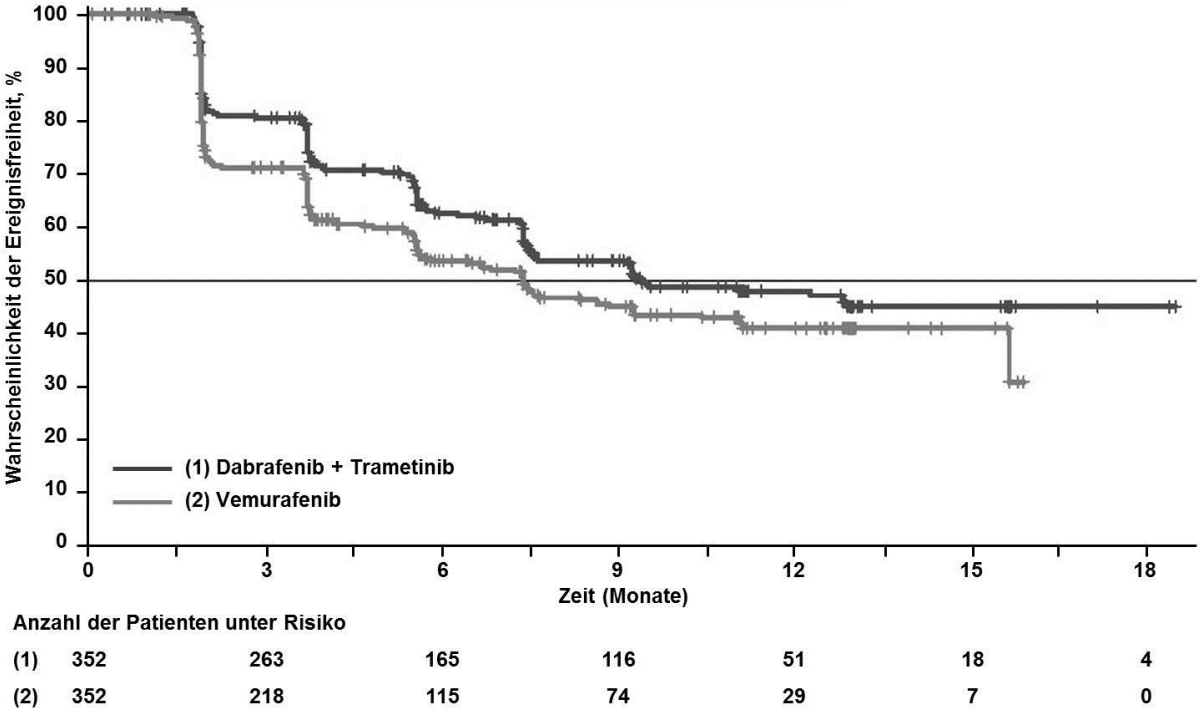


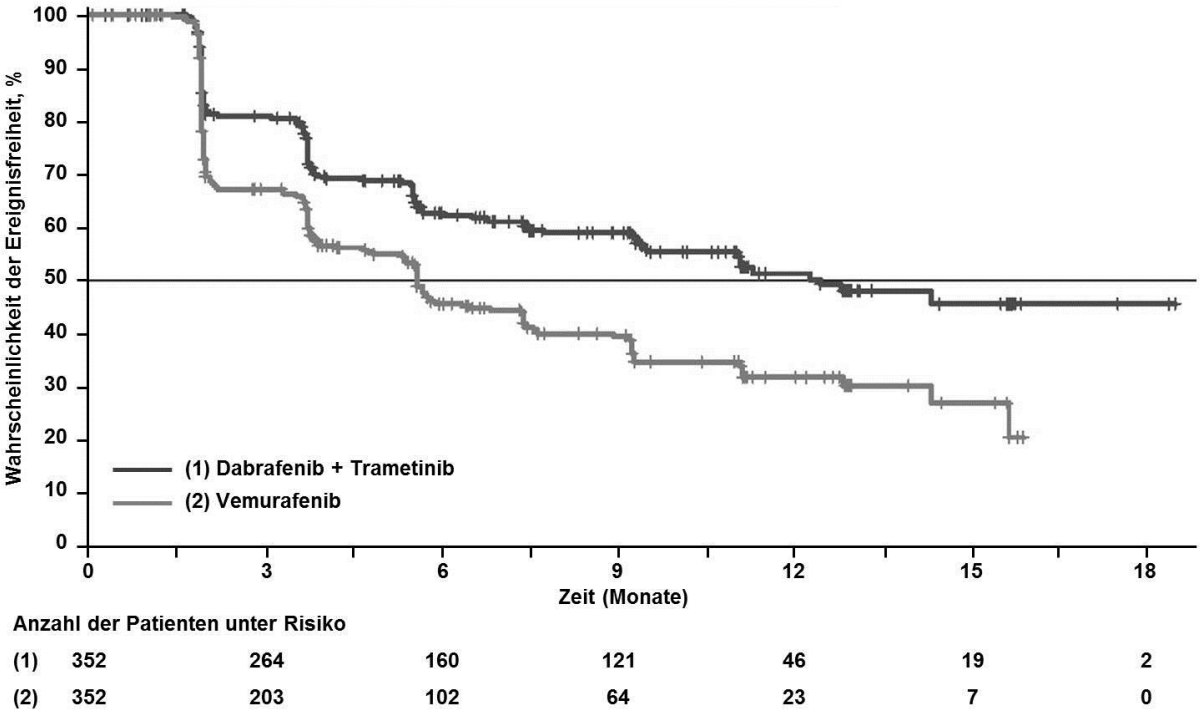
Abbildung 4-17: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Emotionale Funktion – Kaplan-Meier-Kurven



Anzahl der Patienten unter Risiko

(1)	352	263	165	116	51	18	4
(2)	352	218	115	74	29	7	0

Abbildung 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Kognitive Funktion – Kaplan-Meier-Kurven



Anzahl der Patienten unter Risiko

(1)	352	264	160	121	46	19	2
(2)	352	203	102	64	23	7	0

Abbildung 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Soziale Funktion – Kaplan-Meier-Kurven

Daten zur Lebensqualität wurden in der COMBI-v-Studie mit Hilfe des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens erhoben (72). Dieser umfasst eine Globalskala (allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität) sowie fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion), über die die wichtigsten Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen werden (24). Die ebenfalls enthaltenen Symptomskalen, die der Erfassung genereller Symptome von Tumorpatienten dienen, wurden bereits bei der Erhebung der Krankheitssymptomatik in Abschnitt 4.3.1.3.1.4 dargestellt. Wie die Symptomskalen können auch die Skalen zur Lebensqualität Werte von 0 bis 100 annehmen, wobei höhere Werte – anders als bei den Symptomskalen – aber mit einem besseren Befinden des Patienten gleichzusetzen sind. Analog zur Auswertung der Symptomskalen in Abschnitt 4.3.1.3.1.4 erfolgte die Auswertung bei den Subskalen zur Lebensqualität ebenfalls auf Basis von Time-to-Event-Analysen (Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität). Gemäß der Vorgehensweise des IQWiG wurde auch hier eine Verringerung des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (29;33).

Unter der Kombinationstherapie war eine Verschlechterung der Lebensqualität über alle Bereiche hinweg später zu beobachten als unter Vemurafenib (Tabelle 4-28) (75). So zeigte sich für die Globalbeurteilung „allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität“ ein signifikanter Unterschied zugunsten der neuen Intervention (HR = 0,64 [0,51-0,79]; p < 0,0001). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des Globalscores war mit 11,1 Monaten im Dabrafenib-Trametinib-Arm nahezu doppelt so lange wie im Komparator-Arm, in dem sie nur 5,6 Monate betrug. Auch für die Funktionsskalen „körperliche Funktion“ (HR = 0,66 [0,53-0,83]; p = 0,0005), „Rollenfunktion“ (HR = 0,69 [0,56-0,85]; p = 0,0006), „emotionale Funktion“ (HR = 0,70 [0,54-0,91]; p = 0,0080) sowie „kognitive Funktion“ (HR = 0,77 [0,62-0,96]; p = 0,0204) und „soziale Funktion“ (HR = 0,59 [0,47-0,73]; p < 0,0001) trat eine Verschlechterung der Lebensqualität unter Dabrafenib und Trametinib statistisch signifikant später ein, wobei die mediane Zeit bis zum Eintritt einer solchen Verschlechterung im Kombinationsarm um bis zu 7,8 Monate verlängert werden konnte. Für alle Skalen zeigte sich der Vorteil der Kombinationstherapie durchgehend von der ersten Erhebung acht Wochen nach Beginn der Behandlung bis zum Ende des Beobachtungszeitraums (siehe Abbildung 4-14 bis Abbildung 4-19) (75).

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

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

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

4.3.1.3.1.6 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 4-29: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)“

Studie	Operationalisierung
COMBI-v	Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)“ wurde über die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität operationalisiert. Diese war definiert als die Zeit von Beginn der Behandlung bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung, wobei eine Verminderung des Scores um mindestens 7 Punkte als klinisch relevante Verschlechterung angesehen wurde. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung. Der EQ-5D ist ein indikationsübergreifendes Instrument, das fünf Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Beweglichkeit/Mobilität, Fähigkeit zur Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden, Angst/Niedergeschlagenheit) erfasst und zusätzlich eine visuelle Analogskala (VAS) zur Selbstbewertung des aktuellen Gesundheitszustands enthält. 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. Der Fragebogen wurde zu Behandlungsbeginn, alle 8 Wochen bis zu Woche 56, danach alle 12 Wochen bis zur Progression sowie 5 Wochen nach der Progression ausgefüllt.
Abkürzungen: EQ-5D, European Quality of Life-5 Dimensions; 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 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „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
COMBI-v	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es lagen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine relevante Verzerrung der Ergebnisse jedoch nicht ausgeschlossen werden. Da der Fragebogen nur bis 5 Wochen nach der Progression ausgefüllt wurde und das mediane progressionsfreie Überleben im Interventionsarm deutlich länger war als im Vergleichsarm (11,4 Monate vs. 7,3 Monate), muss zudem von einer erheblich längeren Beobachtungsdauer im Interventionsarm ausgegangen werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)“ deshalb als „hoch“ eingestuft. Siehe auch Tabelle 4-69 in 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 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EQ-5D **Datenschnitt: 17. April 2014**	**COMBI-v**	
	Dabrafenib + Trametinib (N= 352)	**Vemurafenib (N = 352)**
Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität[*]: VAS Score		
Patienten mit Ereignis (n, %)	147 (42)	180 (51)
Zeit bis zum Ereignis		
Ereignisse/Zensierungen	147/205	180/172
Median in Monaten [95%-KI]	11,4 [9,5 – n. e.]	5,55 [5,4 – 7,4]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,63 [0,50 – 0,78]	
p-Wert[‡]	< 0,0001	

[*] Eine Verminderung des Scores um mindestens 7 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen

[†] Schätzung mit Hilfe eines Cox-Regressionsmodells ohne Adjustierung für weitere Kovariablen

[‡] berechnet mit Hilfe eines Wald-Chi-Quadrat-Tests

Abkürzungen: EQ-5D, European Quality of Life-5 Dimensions; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht; VAS, Visuelle Analogskala

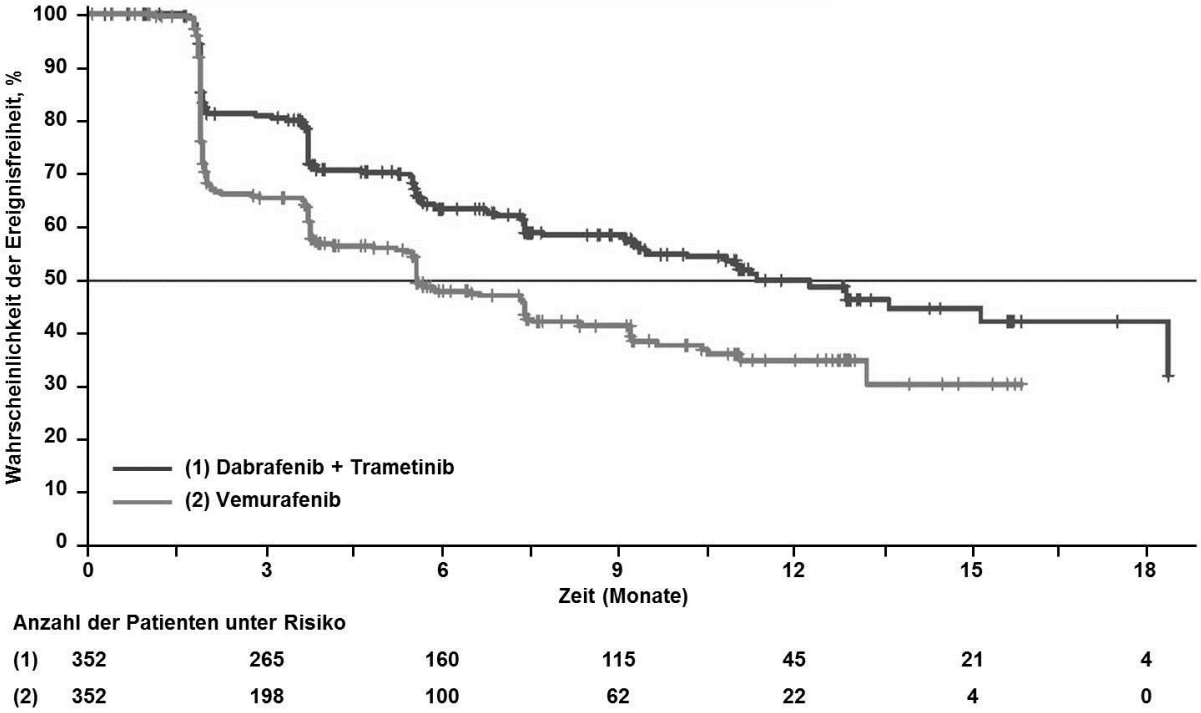


Abbildung 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kaplan-Meier-Kurven

Als weiteres Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität diente in der Studie COMBI-v der EQ-5D-Fragebogen (72). Dieser erfasst fünf Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und enthält zusätzlich eine visuelle Analogskala (VAS) zur Selbstbewertung des aktuellen Gesundheitszustands (37). Wie bereits ausführlich in Abschnitt 4.2.5.2 diskutiert, wird für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich die visuelle Analogskala herangezogen. Diese erfasst den aktuellen Gesundheitszustand des Patienten auf einer Thermometerskala von 0 bis 100, wobei höhere Werte mit einem besseren Zustand bzw. einem besseren Befinden des Patienten gleichzusetzen sind (38;39). Analog zur Auswertung des EORTC-QLQ-C30 in den Abschnitten 4.3.1.3.1.4 und 4.3.1.3.1.5 erfolgte die Auswertung des EQ-5D ebenfalls auf Basis von Überlebenszeitanalysen (Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität). Entsprechend der Validierung von Pickart et al. wurde dabei ein Schwellenwert von 7 Punkten als Kriterium für eine klinisch relevante Verschlechterung definiert (44).

Wie die Darstellung der Ergebnisse in Tabelle 4-31 zeigt, ergab sich für die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität gemessen mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für die Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie (HR = 0,63 [0,50-0,78]; p < 0,0001) (75). Während die mediane Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung im Vemurafenib-Arm nur bei 5,55 Monaten lag, konnte im Kombinationsarm eine Verlängerung auf 11,4 Monate dokumentiert werden.

Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigten sich dabei bereits innerhalb der ersten acht Wochen nach Therapiebeginn und blieben über den gesamten Beobachtungszeitraum stabil (siehe Abbildung 4-20) (75). Die Auswertung der EQ-5D-Fragebögen bestätigt damit die Überlegenheit der Dabrafenib-Trametinib-Kombination gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Bezug auf eine spätere Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die bereits durch die in Abschnitt 4.3.1.3.1.5 dargestellten Ergebnisse zum EORTC-QLQ-C30 gezeigt wurde.

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

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

4.3.1.3.1.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M) – RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe 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 4-32: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M)“

Studie	Operationalisierung
COMBI-v	Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M)“ wurde über die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität operationalisiert. Diese war definiert als die Zeit von Beginn der Behandlung bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung, wobei eine Verminderung des Scores um mindestens 4 Punkte als klinisch relevante Verschlechterung angesehen wurde. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung. Der FACT-M enthält neben dem generischen Kernfragebogen FACT-G, der die wichtigsten Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wie physisches Wohlbefinden, soziales/familiäres Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden und funktionelles Wohlbefinden abfragt, eine Melanom-spezifische Subskala („additional concerns“) sowie eine Subskala zur chirurgischen Melanombehandlung, die speziell zur Messung der Lebensqualität von Melanompatienten entwickelt wurden. In der vorliegenden Studie wurde ausschließlich die 16 Items umfassende Melanom-spezifische Subskala eingesetzt. Die Skala kann Werte zwischen 0 und 64 annehmen, wobei höhere Werte mit einer besseren Lebensqualität des Patienten gleichzusetzen sind. Der Fragebogen wurde zu Behandlungsbeginn, alle 8 Wochen bis zu Woche 56, danach alle 12 Wochen bis zur Progression sowie 5 Wochen nach der Progression ausgefüllt.
Abkürzungen: FACT-G, Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FACT-M, Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma	

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 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M)“ 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
COMBI-v	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es lagen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine relevante Verzerrung der Ergebnisse jedoch nicht ausgeschlossen werden. Da der Fragebogen nur bis 5 Wochen nach der Progression ausgefüllt wurde und das mediane progressionsfreie Überleben im Interventionsarm deutlich länger war als im Vergleichsarm (11,4 Monate vs. 7,3 Monate), muss zudem von einer erheblich längeren Beobachtungsdauer im Interventionsarm ausgegangen werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M)“ deshalb als „hoch“ eingestuft. Siehe auch Tabelle 4-69 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FACT-M **Datenschnitt: 17. April 2014**	**COMBI-v**	
	Dabrafenib + Trametinib (N= 352)	**Vemurafenib (N = 352)**
Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität[*]: Melanoma Subscale		
Patienten mit Ereignis (n, %)	135 (38)	161 (46)
Zeit bis zum Ereignis		
Ereignisse/Zensierungen	135/217	161/191
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [11,1 – n. e.]	7,4 [5,55 – 11,1]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,665 [0,53 – 0,84]	
p-Wert[‡]	0,0005	

[*] Eine Verminderung des Scores um mindestens 4 Punkte gegenüber dem Ausgangswert wurde als Verschlechterung angesehen

[†] Schätzung mit Hilfe eines Cox-Regressionsmodells ohne Adjustierung für weitere Kovariablen

[‡] berechnet mit Hilfe eines Wald-Chi-Quadrat-Tests

Abkürzungen: FACT-M, Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht

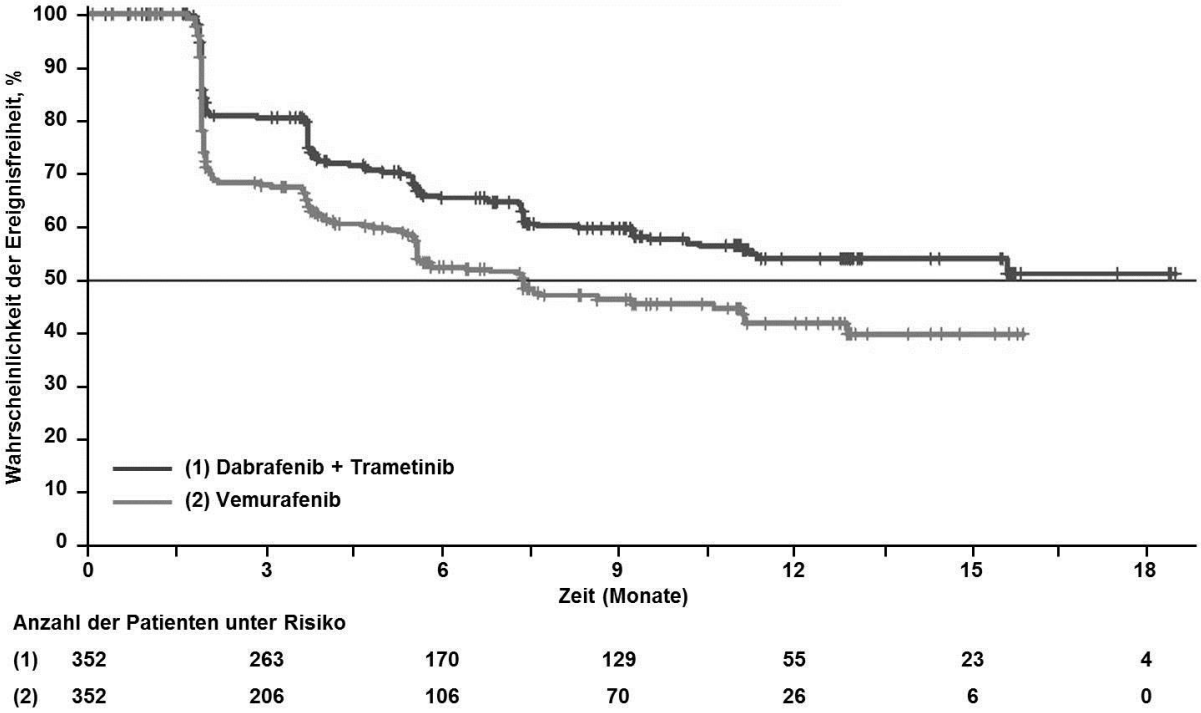


Abbildung 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kaplan-Meier-Kurven

Um auch spezifische Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Melanompatienten zu erfassen, wurde in der COMBI-v-Studie zusätzlich der Fragebogen FACT-M eingesetzt (72;83). Neben dem generischen Kernfragebogen FACT-G, der die wichtigsten Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abfragt, enthält dieser eine Melanom-spezifische Subskala („additional concerns“) sowie eine Subskala zur chirurgischen Melanombehandlung, die speziell zur Messung der Lebensqualität von Melanompatienten entwickelt wurden (23). In der Studie COMBI-v wurde ausschließlich die Melanom-spezifische Subskala eingesetzt, da generelle Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bereits durch die Fragebögen EORTC-QLQ-C30 und EQ-5D erfasst werden und in der Studie keine chirurgische Behandlung vorgesehen war. Die Skala kann Werte zwischen 0 und 64 annehmen, wobei höhere Werte einer besseren Lebensqualität des Patienten entsprechen. Wie für den EORTC-QLQ-C30 und den EQ-5D wurde zur Berücksichtigung der variablen Beobachtungszeiten in den beiden Studienarmen auch für den FACT-M die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität dargestellt. Basierend auf einer Arbeit von Askew et al. wurde dabei eine Verminderung um mindestens 4 Punkte als klinisch relevant angesehen (47).

Wie die Auswertung der FACT-M-Fragebögen ergab, konnten unter der Dabrafenib-Trametinib-Therapie Vorteile nicht nur in Bezug auf allgemeine Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, sondern auch hinsichtlich spezifischer mit der Erkrankung assoziierter

Probleme verzeichnet werden (Tabelle 4-34) (75). So zeigte sich auch für die Melanom-spezifische Subskala des FACT-M auf Basis der Zeit bis zur Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dabrafenib und Trametinib (HR = 0,665 [0,53-0,84]; p = 0,0005). Die Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung lag bei 7,4 Monaten im Vemurafenib-Arm, im Kombinationsarm konnte wegen der geringen Zahl der Ereignisse zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts noch keine Schätzung vorgenommen werden. Die Separierung der Kaplan-Meier-Kurven war dabei bereits acht Wochen nach Therapiebeginn zu beobachten und blieb über den gesamten Beobachtungszeitraum erhalten (siehe Abbildung 4-21) (75). Zusammen mit den Ergebnissen zum EORTC-QLQ-C30 und EQ-5D belegen die vorgelegten Daten damit die klare Überlegenheit der Kombinationstherapie in Bezug auf verschiedenste Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

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

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

4.3.1.3.1.8 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 4-35: Operationalisierung von „Verträglichkeit“

Studie	Operationalisierung
COMBI-v	Der Endpunkt umfasste folgende Operationalisierungen • Unerwünschte Ereignisse (UEs)* • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)† • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) • Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SOCs)‡: - Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes - Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen - Erkrankungen des Nervensystems - Skelettmuskulatur-, Bindegewebe- und Knochenerkrankungen - Ernährungs- und Stoffwechselstörungen - Augenerkrankungen - Gefäßerkrankungen - Herzerkrankungen - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums Betrachtet wurde jeweils die Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses. Diese war definiert als die Zeit von Beginn der Behandlung bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung. Die Patienten wurden kontinuierlich bis 30 Tage nach der letzten Behandlung hinsichtlich unerwünschter Ereignisse überwacht. Diese wurden mit Hilfe des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert und nach CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.0) in Bezug auf ihren Schweregrad klassifiziert. Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, wurden in die Analyse eingeschlossen (Sicherheitspopulation).

* Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse wird lediglich ergänzend dargestellt, da in dieser Operationalisierung auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind.

† Entsprechend der im Rahmen der Nutzenbewertung üblichen Vorgehensweise wurden schwere unerwünschte Ereignisse der CTCAE-Grade 3, 4 und 5 gemeinsam betrachtet (25;51;84-86). Da die Darstellung schwerer unerwünschte Ereignisse im Studienbericht ausschließlich getrennt nach CTCAE-Graden erfolgte, wurde die Zahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis zusätzlich für die einzelnen CTCAE-Grade gesondert berichtet.

‡ 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; SUE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE, unerwünschtes Ereignis

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 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Verträglichkeit“ 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: Unerwünschte Ereignisse						
COMBI-v	niedrig	nein	ja	ja	nein*	hoch*
Operationalisierung: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)						
COMBI-v	niedrig	nein	ja	ja	nein*	hoch*
Operationalisierung: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
COMBI-v	niedrig	nein	ja	ja	nein*	hoch*
Operationalisierung: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten						
COMBI-v	niedrig	nein	ja	ja	nein*	hoch*
Operationalisierung: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse						
COMBI-v	niedrig	nein	ja	ja	nein*	hoch*

* Die mediane Behandlungsdauer betrug 10,0 Monate im Interventionsarm im Vergleich zu 6,0 Monaten im Vergleichsarm. Da bei längerem Behandlungszeitraum mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können, führt dies jedoch zu einer Verzerrung zuungunsten der Dabrafenib-Trametinib-Therapie.

Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events

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 von drei verschiedenen Medikamenten 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 (87). Allerdings ist eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der deutlich längeren Behandlungs- und Beobachtungsdauer im Interventionsarm (mediane Behandlungsdauer 10,0 Monate) gegenüber dem Vergleichsarm (mediane Behandlungsdauer 6,0 Monate) nicht auszuschließen, da bei längerem Behandlungszeitraum mehr unerwünschte

Ereignisse auftreten können. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Verträglichkeit“ deshalb als „hoch“ eingestuft. Wegen der eindeutigen Richtung des Verzerrungspotenzials zuungunsten der Kombinationstherapie führt dies jedoch nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt (siehe Abschnitt 4.4.1). Siehe auch Tabelle 4-69 in 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.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Verträglichkeit **Datenschnitt: 17. April 2014**[*]	**COMBI-v**	
	Dabrafenib + Trametinib (N= 350)	**Vemurafenib (N = 349)**
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Unerwünschte Ereignisse		
Patienten mit Ereignis (n, %)	343 (98)	345 (99)
Zeit bis zum ersten Ereignis		
Ereignisse/Zensierungen	343/7	345/4
Median in Monaten [95%-KI]	0,3 [0,2 – 0,4]	0,2 [0,1 – 0,2]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,605 [0,52 – 0,71]	
p-Wert[‡]	< 0,0001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)		
Patienten mit Ereignis (n, %)	186 (53)	224 (64)
Grad 3	167 (48)	198 (57)
Grad 4	16 (5)	23 (7)
Grad 5	3 (< 1)[**]	3 (< 1)[**]
Zeit bis zum ersten Ereignis		
Ereignisse/Zensierungen	186/164	224/125
Median in Monaten [95%-KI]	10,1 [6,2 – 12,2]	2,7 [1,8 – 3,6]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	0,645 [0,53 – 0,78]	
p-Wert[‡]	< 0,0001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		
Patienten mit Ereignis (n, %)	131 (37)	122 (35)
Zeit bis zum ersten Ereignis		
Ereignisse/Zensierungen	131/219	122/227
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	1,03 [0,80 – 1,32]	
p-Wert[‡]	0,8189	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten		
Patienten mit Ereignis (n, %)	44 (13)	41 (12)
Zeit bis zum ersten Ereignis		
Ereignisse/Zensierungen	44/306	41/308
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI][†]	1,01 [0,66 – 1,55]	
p-Wert[‡]	0,9572	

[*] nach einer medianen Expositionszeit von 10,0 Monaten im Kombinationstherapie- bzw. 6,0 Monaten im Vemurafenib-Arm

[†] Schätzung mit Hilfe eines Cox-Regressionsmodells ohne Adjustierung für weitere Kovariablen

[‡] berechnet mit Hilfe eines Wald-Chi-Quadrat-Tests

[**] nach Einschätzung des Prüfarztes stand keines der Ereignisse im Zusammenhang mit der Studienmedikation

Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Verträglichkeit* **Datenschnitt: 17. April 2014**	**COMBI-v**	
	Dabrafenib + Trametinib (N= 350)	**Vemurafenib (N = 349)**
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Patienten mit Ereignis (n, %)	271 (77)	245 (70)
Fieber	184 (53)	73 (21)
Schüttelfrost	110 (31)	27 (8)
Fatigue	101 (29)	115 (33)
Asthenie	55 (16)	57 (16)
Zeit bis zum ersten Ereignis		
Ereignisse/Zensierungen	271/79	245/104
Median in Monaten [95%-KI]	1,0 [0,8 – 1,3]	1,3 [0,9 – 2,2]
Hazard Ratio [95%-KI]†	1,17 [0,98 – 1,39]	
p-Wert‡	0,0754	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Patienten mit Ereignis (n, %)	228 (65)	244 (70)
Übelkeit	121 (35)	125 (36)
Diarrhö	112 (32)	131 (38)
Erbrechen	101 (29)	53 (15)
Zeit bis zum ersten Ereignis		
Ereignisse/Zensierungen	228/122	244/105
Median in Monaten [95%-KI]	2,5 [1,7 – 3,7]	1,4 [1,0 – 2,1]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,84 [0,70 – 1,00]	
p-Wert‡	0,0526	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Patienten mit Ereignis (n, %)	220 (63)	317 (91)
Hautausschlag	76 (22)	149 (43)
Pruritus	30 (9)	75 (21)
Trockene Haut	29 (8)	62 (18)
Alopezie	20 (6)	137 (39)
Hyperkeratose	15 (4)	86 (25)
Lichtempfindlichkeitsreaktion	13 (4)	78 (22)
Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom	8 (2)	55 (16)
Zeit bis zum ersten Ereignis		
Ereignisse/Zensierungen	220/130	317/32
Median in Monaten [95%-KI]	3,6 [2,5 – 4,9]	0,3 [0,3 – 0,3]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,29 [0,24 – 0,35]	
p-Wert‡	< 0,0001	

Verträglichkeit* **Datenschnitt: 17. April 2014**	**COMBI-v**	
	Dabrafenib + Trametinib (N= 350)	**Vemurafenib (N = 349)**
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen		
Patienten mit Ereignis (n, %)	34 (10)	148 (42)
Hautpapillom	6 (2)	80 (23)
Plattenepithelkarzinom**	3 (< 1)	34 (10)
Keratoakanthom	1 (< 1)	33 (9)
Plattenepithelkarzinom der Haut**	1 (< 1)	17 (5)
Papillom	1 (< 1)	13 (4)
Melanozytischer Nävus	2 (< 1)	15 (4)
Seborrhoische Keratose	7 (2)	10 (3)
Zeit bis zum ersten Ereignis		
Ereignisse/Zensierungen	34/316	148/201
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,17 [0,12 – 0,24]	
p-Wert‡	< 0,0001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen des Nervensystems		
Patienten mit Ereignis (n, %)	178 (51)	162 (46)
Kopfschmerzen	101 (29)	77 (22)
Zeit bis zum ersten Ereignis		
Ereignisse/Zensierungen	178/172	162/187
Median in Monaten [95%-KI]	10,1 [6,0 – n. e.]	14,4 [8,4 – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	1,09 [0,88 – 1,35]	
p-Wert‡	0,4254	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Skelettmuskulatur-, Bindegewebe- und Knochenerkrankungen		
Patienten mit Ereignis (n, %)	176 (50)	248 (71)
Arthralgie	84 (24)	178 (51)
Myalgie	58 (17)	51 (15)
Zeit bis zum ersten Ereignis		
Ereignisse/Zensierungen	176/174	248/101
Median in Monaten [95%-KI]	10,0 [6,4 – 14,7]	1,0 [0,7 – 1,5]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,48 [0,40 – 0,59]	
p-Wert‡	< 0,0001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Ernährungs- und Stoffwechselstörungen		
Patienten mit Ereignis (n, %)	100 (29)	107 (31)
Appetitlosigkeit	42 (12)	70 (20)
Zeit bis zum ersten Ereignis		
Ereignisse/Zensierungen	100/250	107/242
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,88 [0,67 – 1,15]	
p-Wert‡	0,3424	

Verträglichkeit* **Datenschnitt: 17. April 2014**	**COMBI-v**	
	Dabrafenib + Trametinib (N= 350)	**Vemurafenib (N = 349)**
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Augenerkrankungen		
Patienten mit Ereignis (n, %)	71 (20)	82 (23)
Verschwommenes Sehen	14 (4)	16 (5)
Zeit bis zum ersten Ereignis		
Ereignisse/Zensierungen	71/279	82/267
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,82 [0,60 – 1,13]	
p-Wert‡	0,2281	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Gefäßerkrankungen		
Patienten mit Ereignis (n, %)	132 (38)	105 (30)
Hypertonie	92 (26)	84 (24)
Zeit bis zum ersten Ereignis		
Ereignisse/Zensierungen	132/218	105/244
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	1,27 [0,98 – 1,64]	
p-Wert‡	0,0687	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Herzerkrankungen		
Patienten mit Ereignis (n, %)	40 (11)	42 (12)
Zeit bis zum ersten Ereignis		
Ereignisse/Zensierungen	40/310	42/307
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	0,91 [0,59 – 1,41]	
p-Wert‡	0,6749	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Patienten mit Ereignis (n, %)	127 (36)	94 (27)
Husten	69 (20)	34 (10)
Zeit bis zum ersten Ereignis		
Ereignisse/Zensierungen	127/223	94/255
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	1,36 [1,04 – 1,78]	
p-Wert‡	0,0229	

* Dargestellt sind Ereignisse von besonderem Interesse, operationalisiert über die genannten SOCs, sowie die zugehörigen Preferred Terms (PTs). Es wurden nur PTs dargestellt, die bei ≥ 15% der Patienten in einem der beiden Studienarme auftraten. Für die SOCs „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen", „Augenerkrankungen" und „Herzerkrankungen" wurden alle PTs mit einer Häufigkeit von ≥ 3% dargestellt.

† Schätzung mit Hilfe eines Cox-Regressionsmodells ohne Adjustierung für weitere Kovariablen

‡ berechnet mit Hilfe eines Wald-Chi-Quadrat-Tests

** die Ereignisse beziehen sich in beiden Fällen auf das Auftreten kutaner Plattenepithelkarzinome

Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht; PT, Preferred Term; SOC, System Organ Class

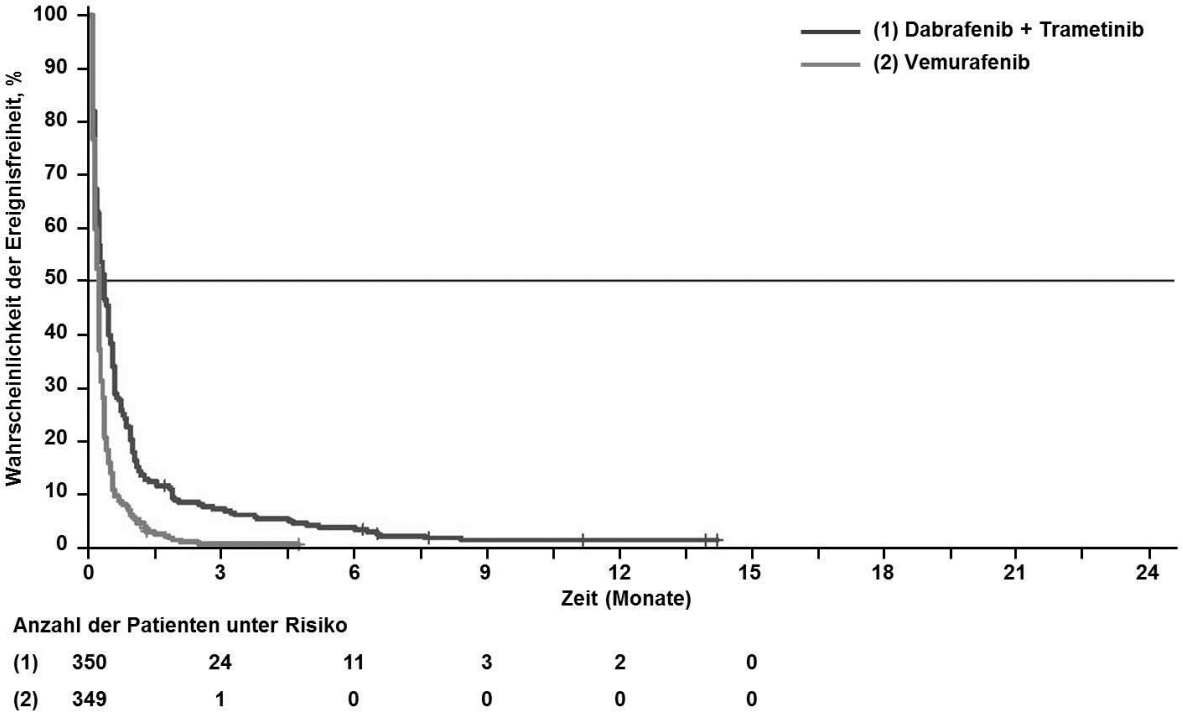


Abbildung 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse – Kaplan-Meier-Kurven

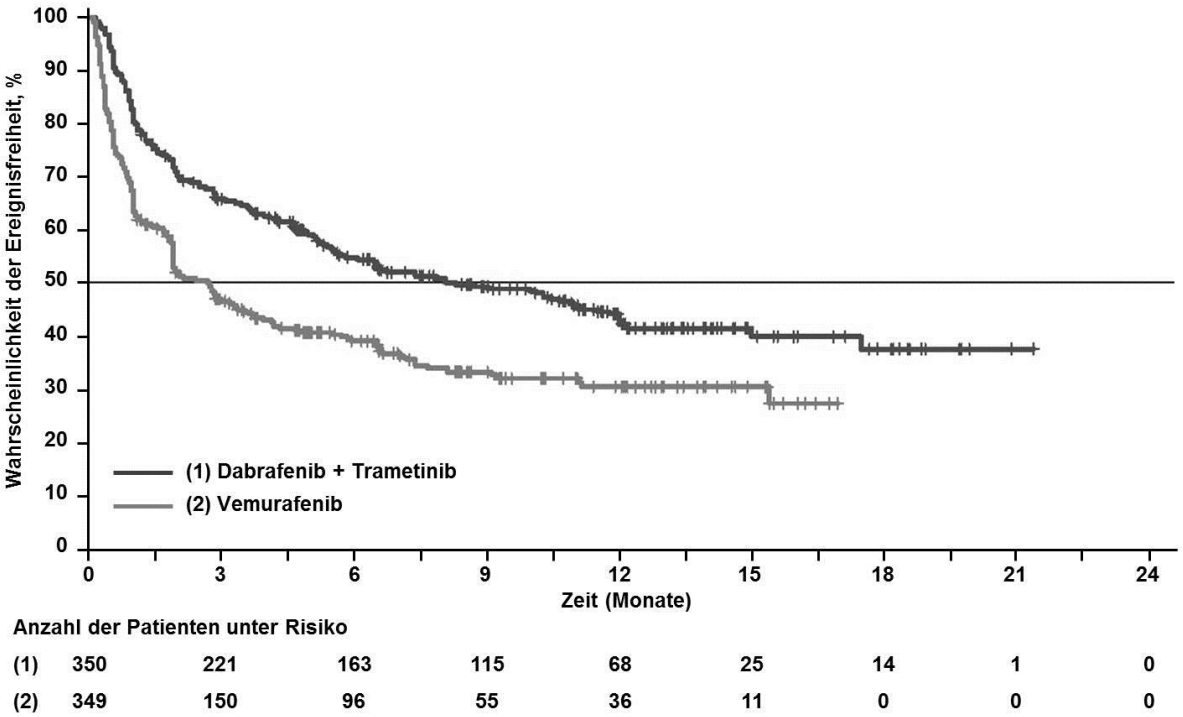
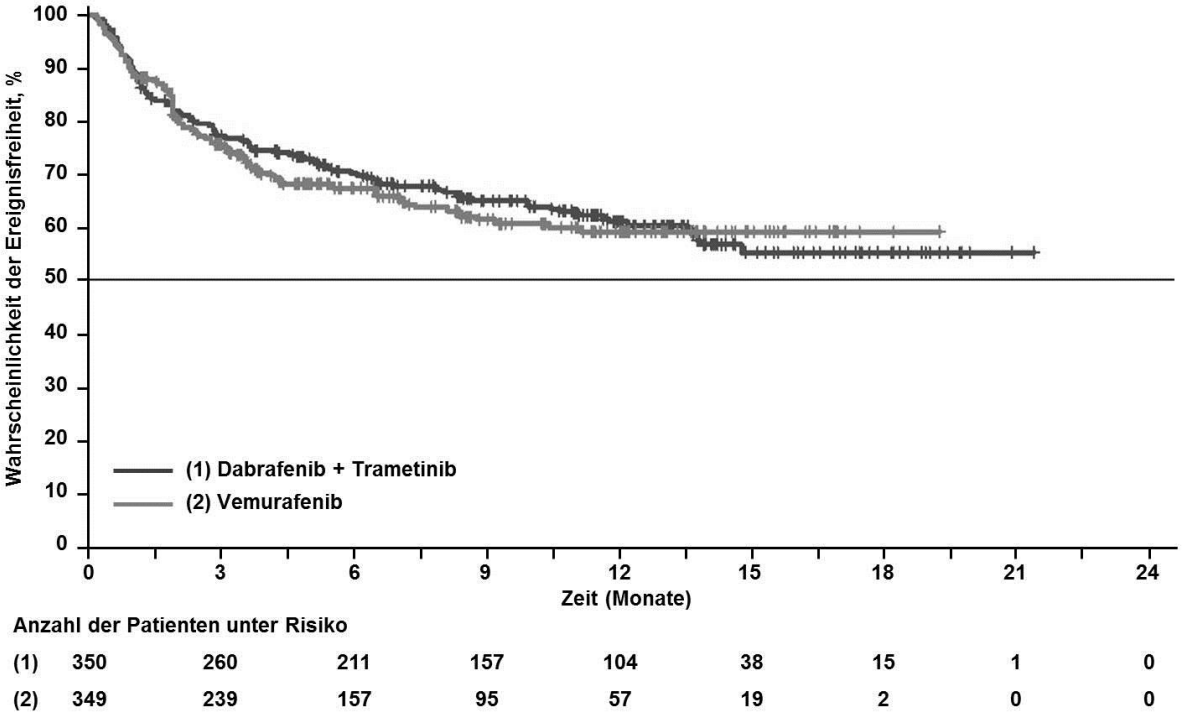


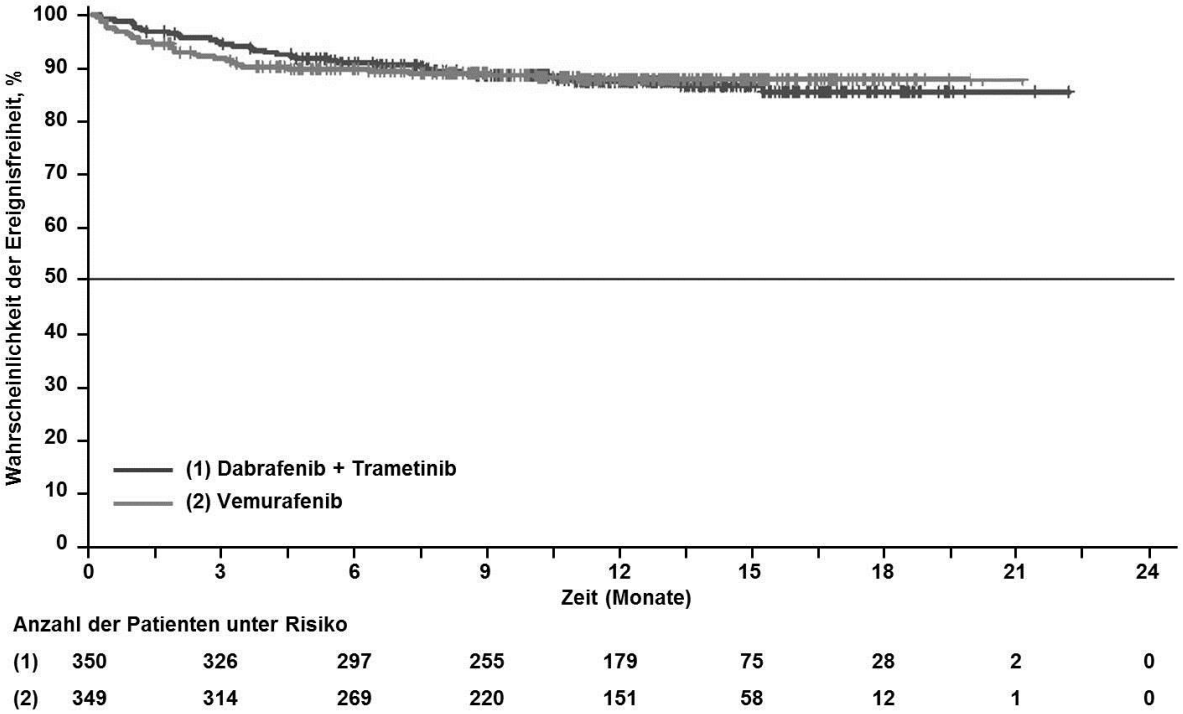
Abbildung 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) – Kaplan-Meier-Kurven



Anzahl der Patienten unter Risiko

(1)	350	260	211	157	104	38	15	1	0
(2)	349	239	157	95	57	19	2	0	0

Abbildung 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – Kaplan-Meier-Kurven



Anzahl der Patienten unter Risiko

(1)	350	326	297	255	179	75	28	2	0
(2)	349	314	269	220	151	58	12	1	0

Abbildung 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten – Kaplan-Meier-Kurven

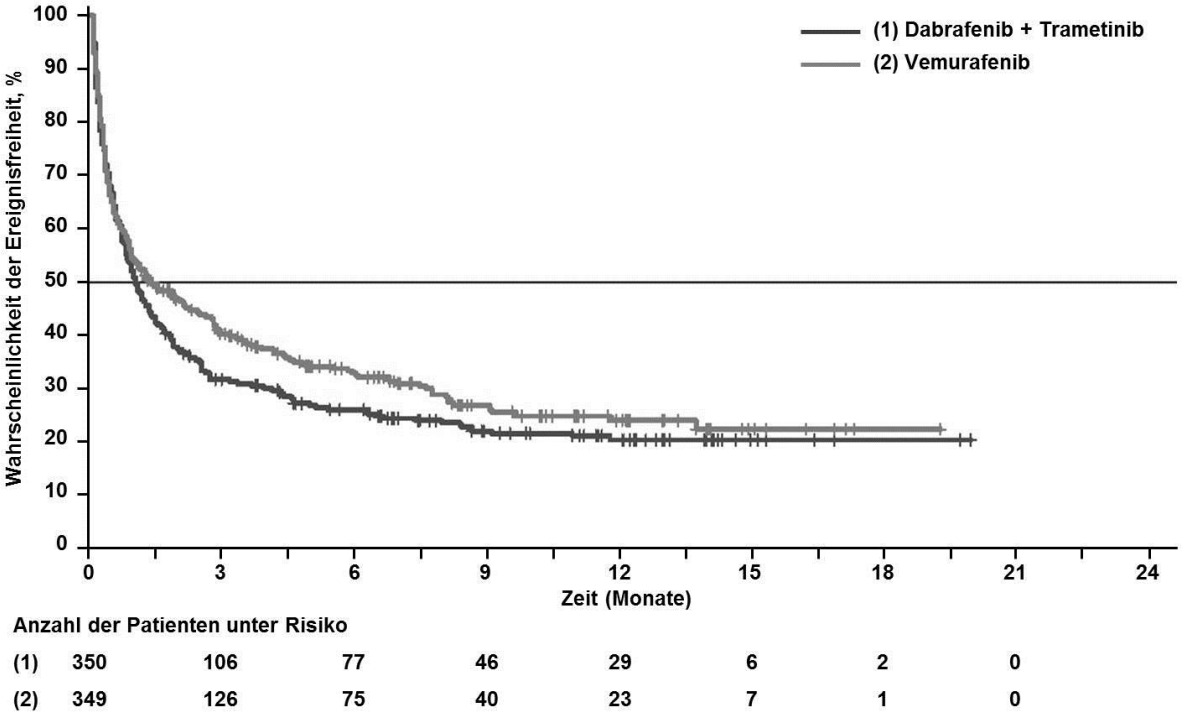


Abbildung 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Kaplan-Meier-Kurven

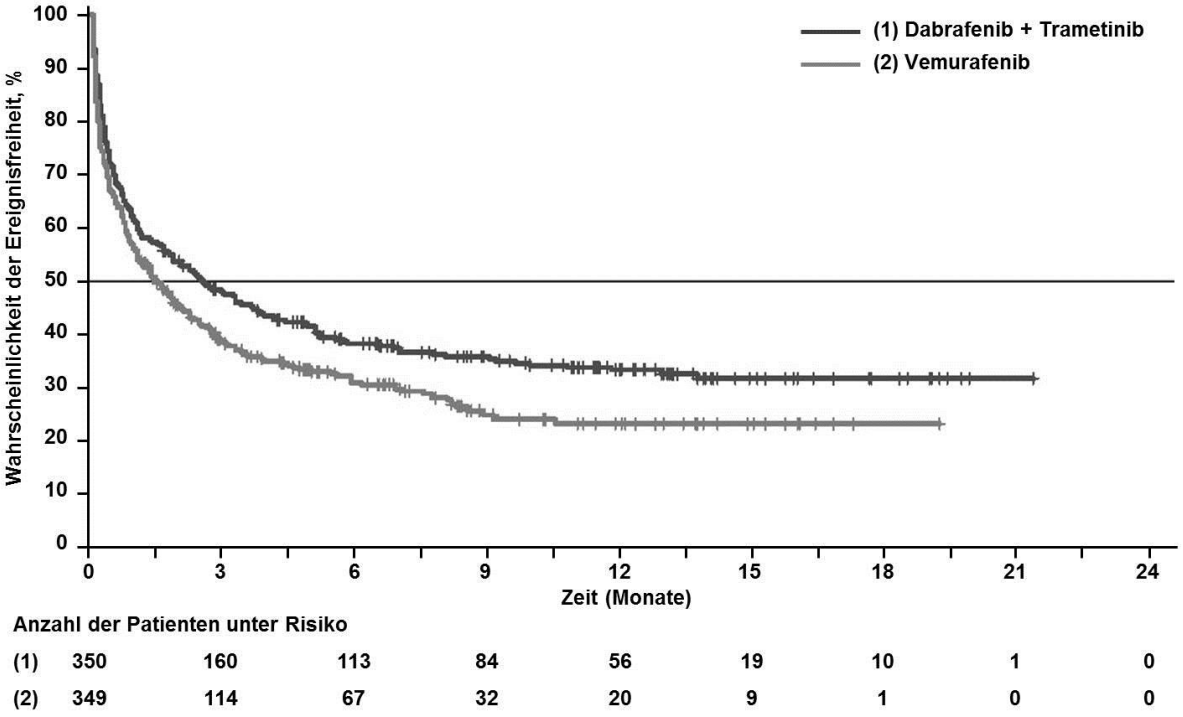


Abbildung 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Kaplan-Meier-Kurven

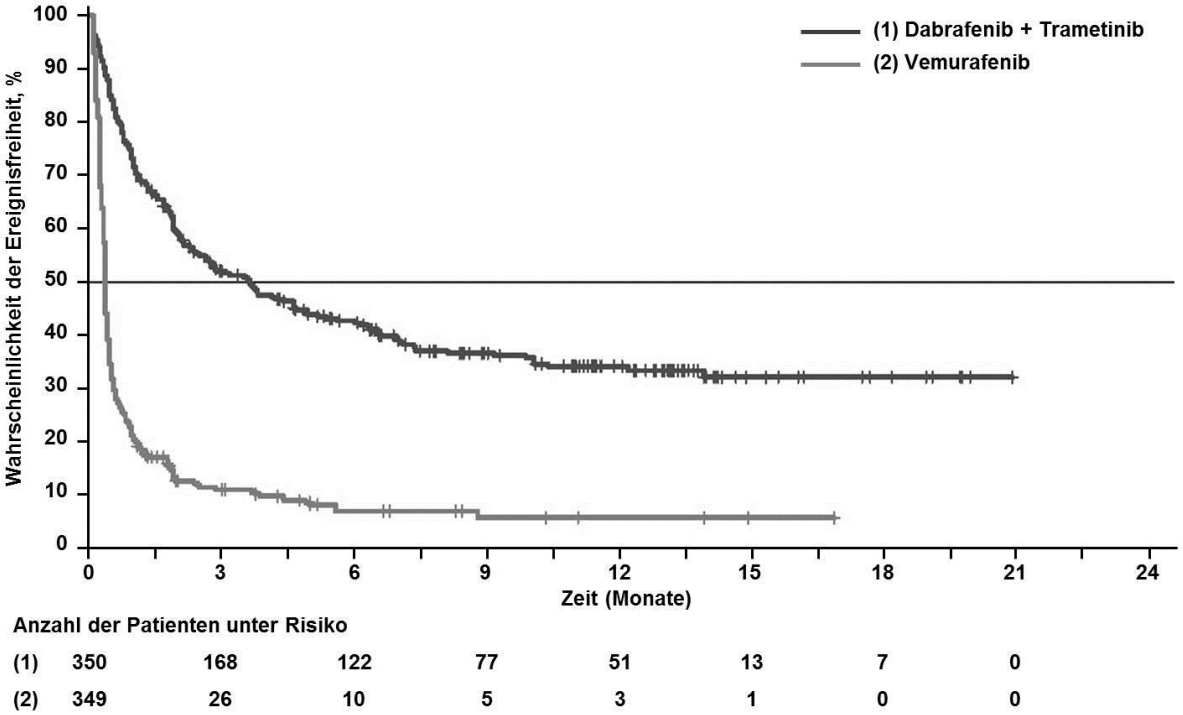


Abbildung 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes – Kaplan-Meier-Kurven

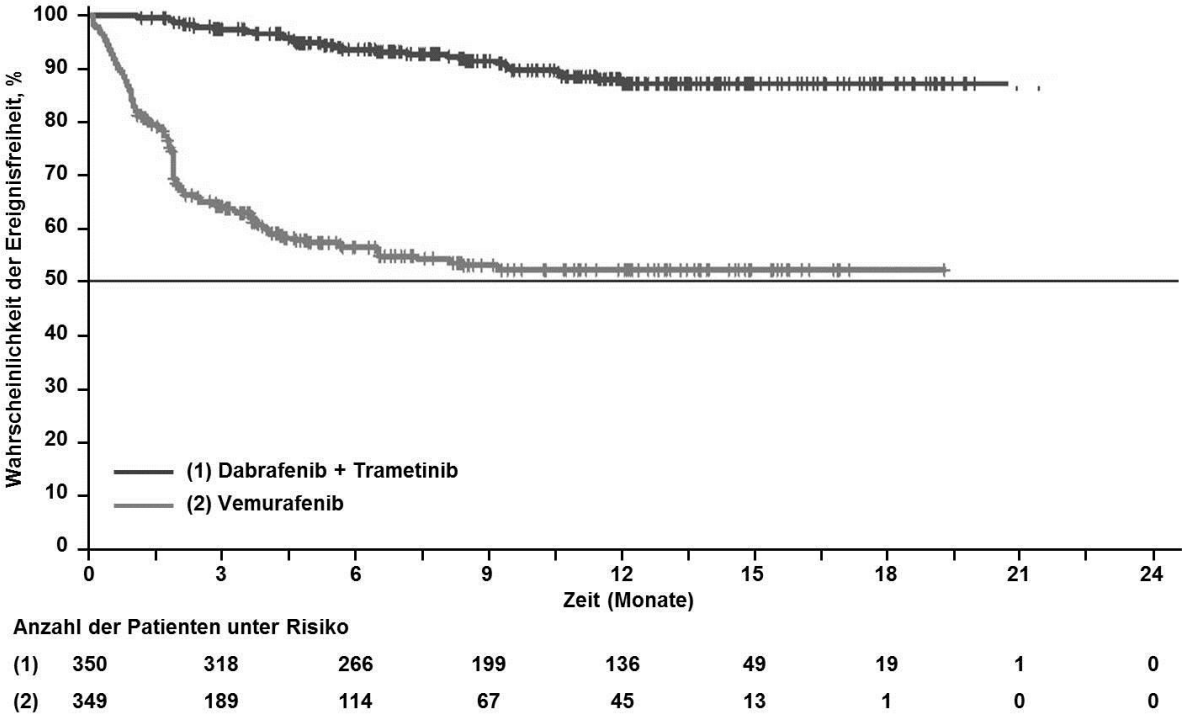


Abbildung 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen – Kaplan-Meier-Kurven

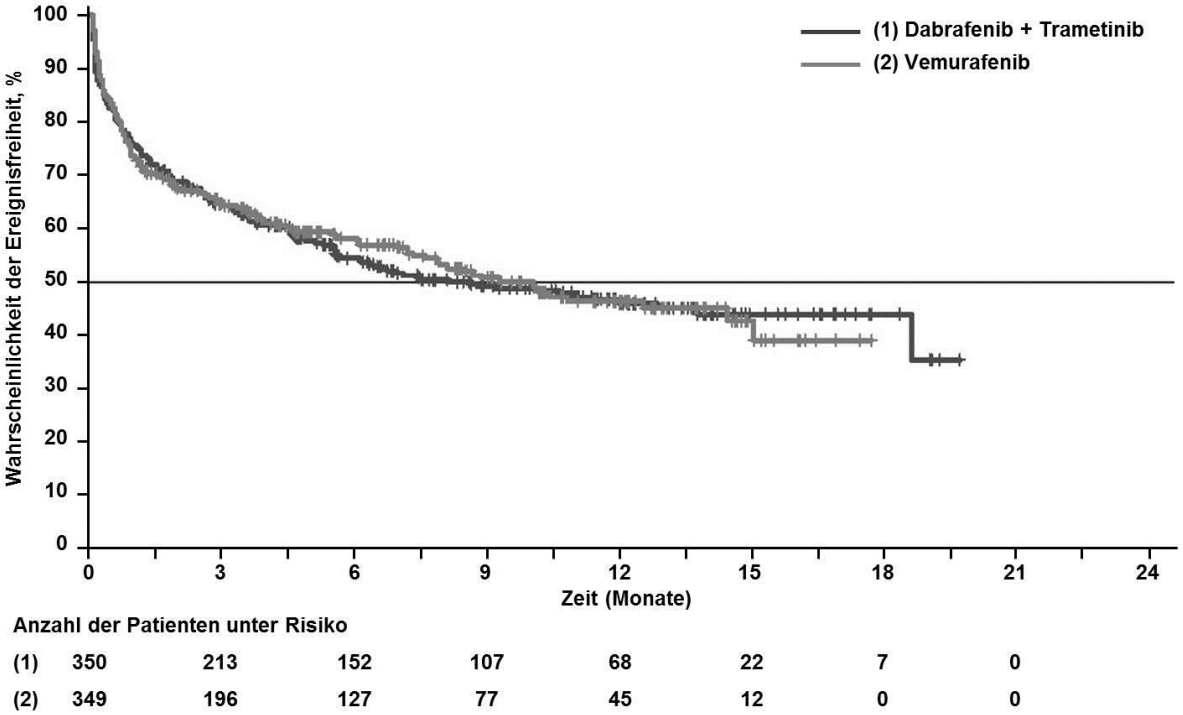


Abbildung 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Erkrankungen des Nervensystems – Kaplan-Meier-Kurven

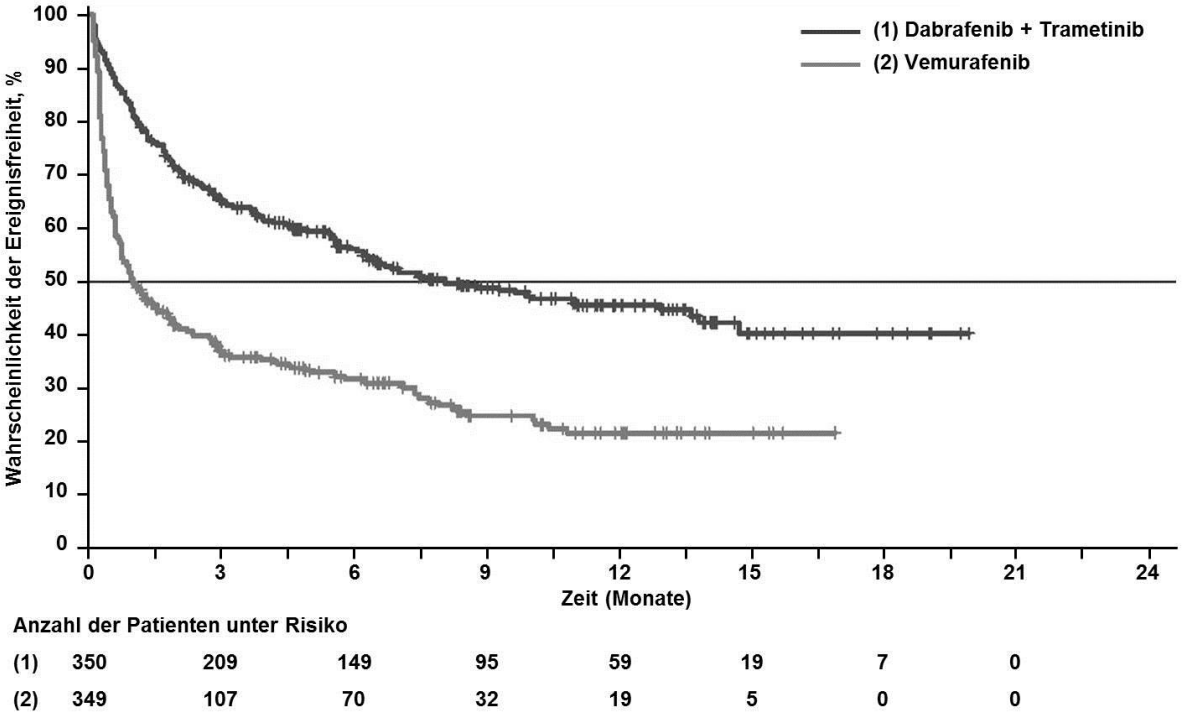
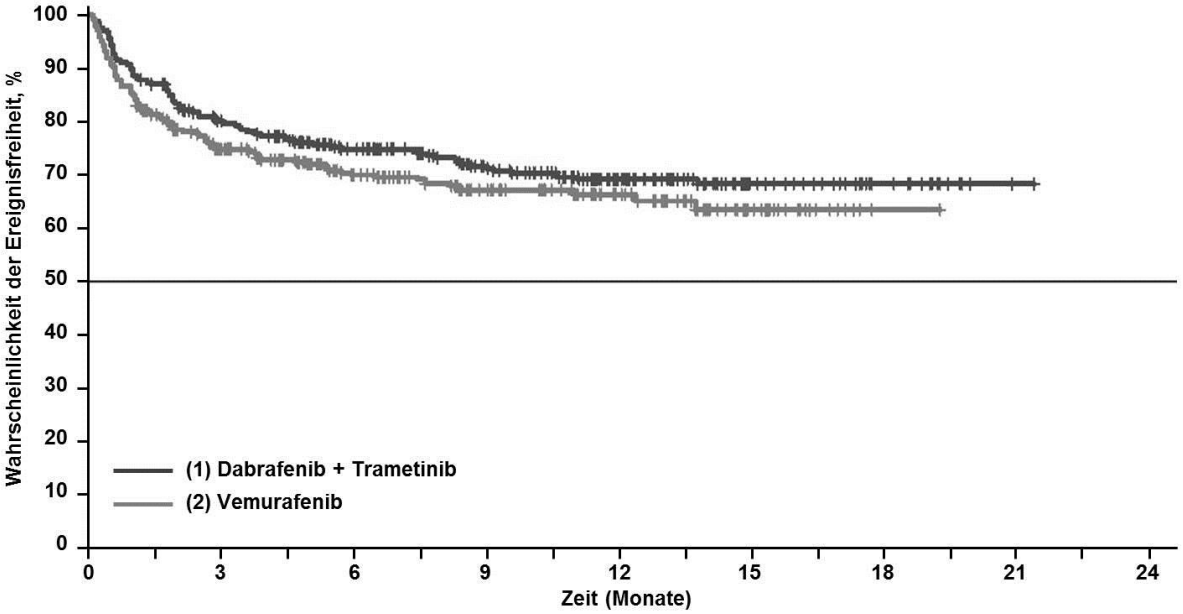


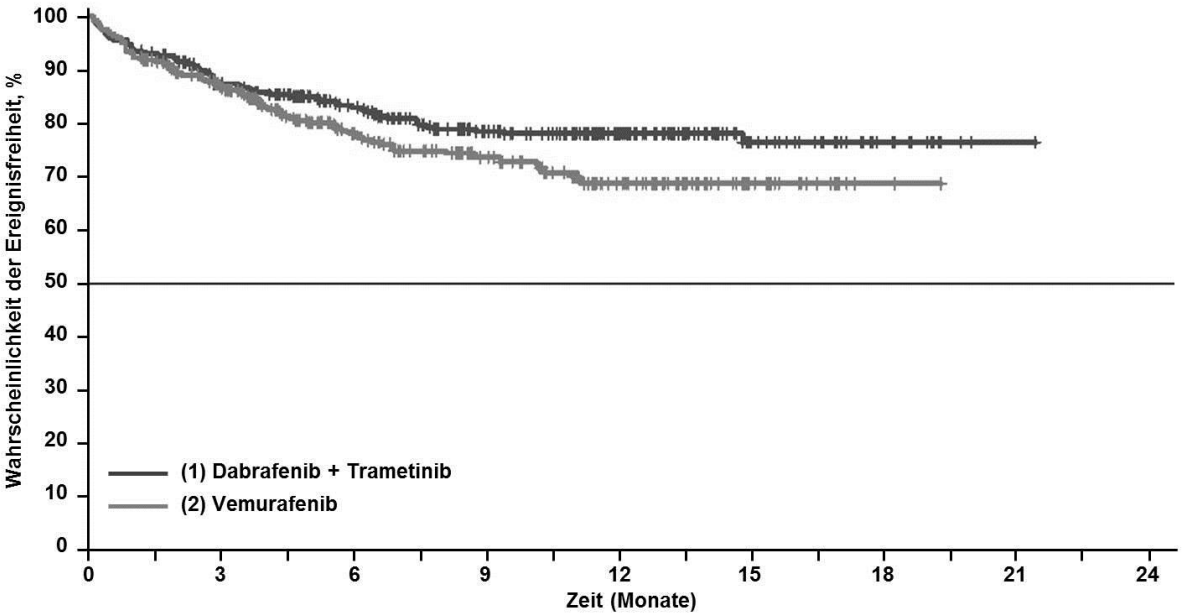
Abbildung 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Skelettmuskulatur-, Bindegewebe- und Knochenerkrankungen – Kaplan-Meier-Kurven



Anzahl der Patienten unter Risiko

(1)	350	262	212	158	103	39	18	1	0
(2)	349	228	157	102	63	22	1	0	0

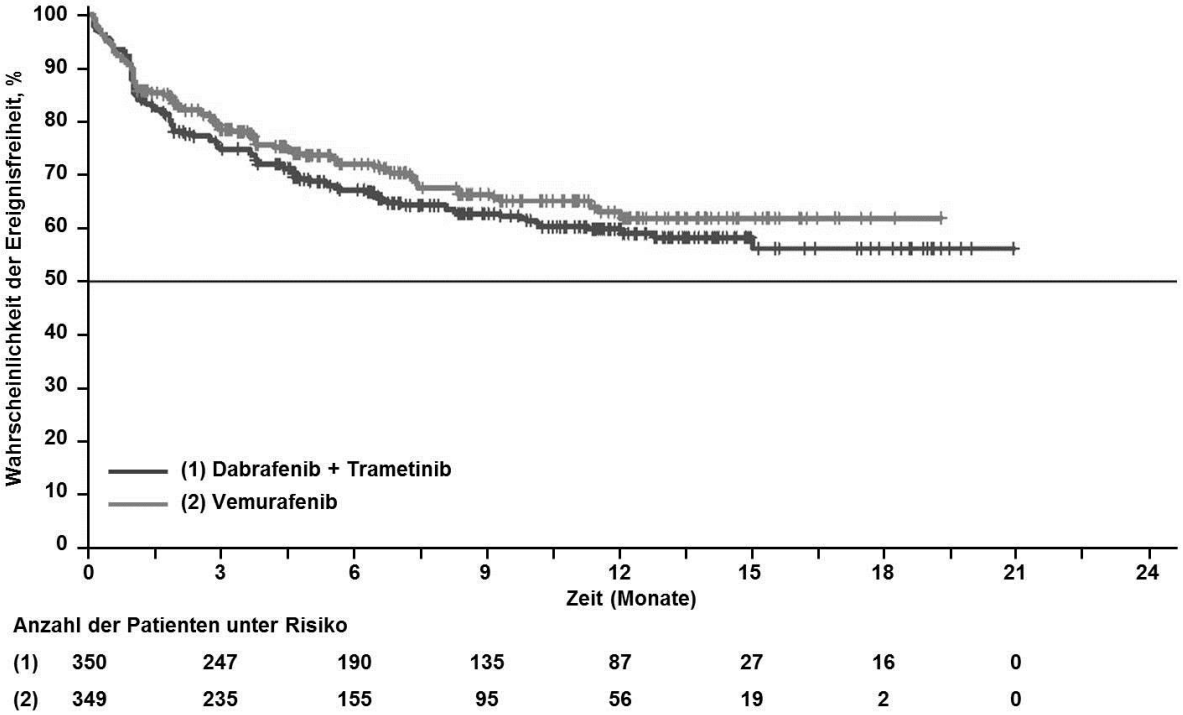
Abbildung 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Ernährungs- und Stoffwechselstörungen – Kaplan-Meier-Kurven



Anzahl der Patienten unter Risiko

(1)	350	288	237	172	118	37	13	1	0
(2)	349	262	168	106	60	21	2	0	0

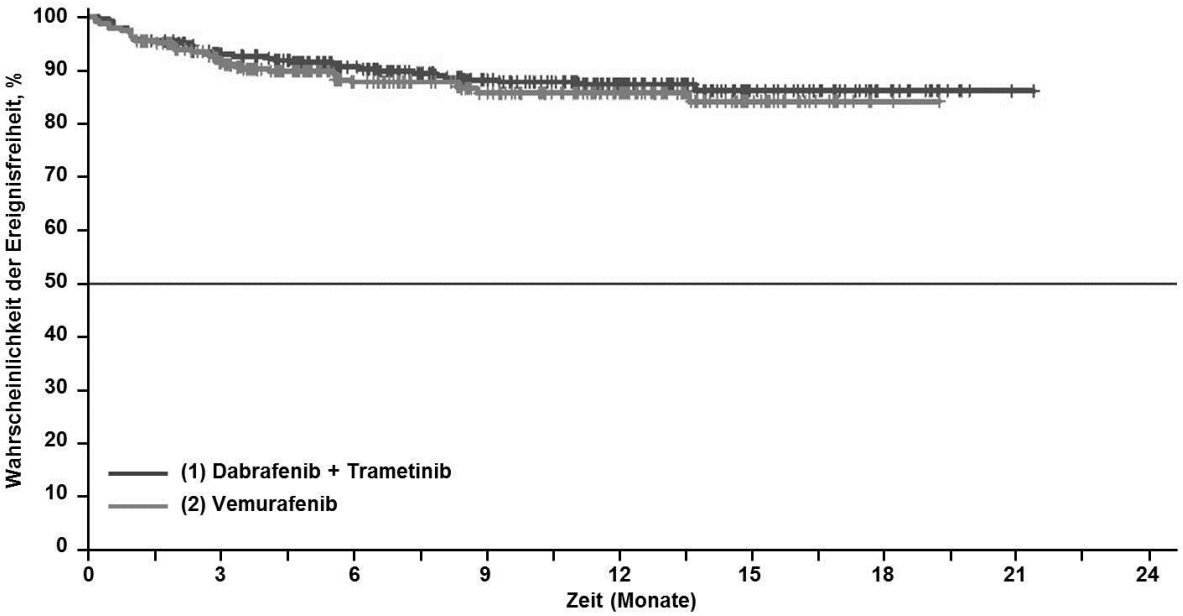
Abbildung 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Augenerkrankungen – Kaplan-Meier-Kurven



Anzahl der Patienten unter Risiko

(1)	350	247	190	135	87	27	16	0
(2)	349	235	155	95	56	19	2	0

Abbildung 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Gefäßerkrankungen – Kaplan-Meier-Kurven



Anzahl der Patienten unter Risiko

(1)	350	305	257	192	137	52	19	1	0
(2)	349	275	195	127	78	27	2	0	0

Abbildung 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Herzerkrankungen – Kaplan-Meier-Kurven

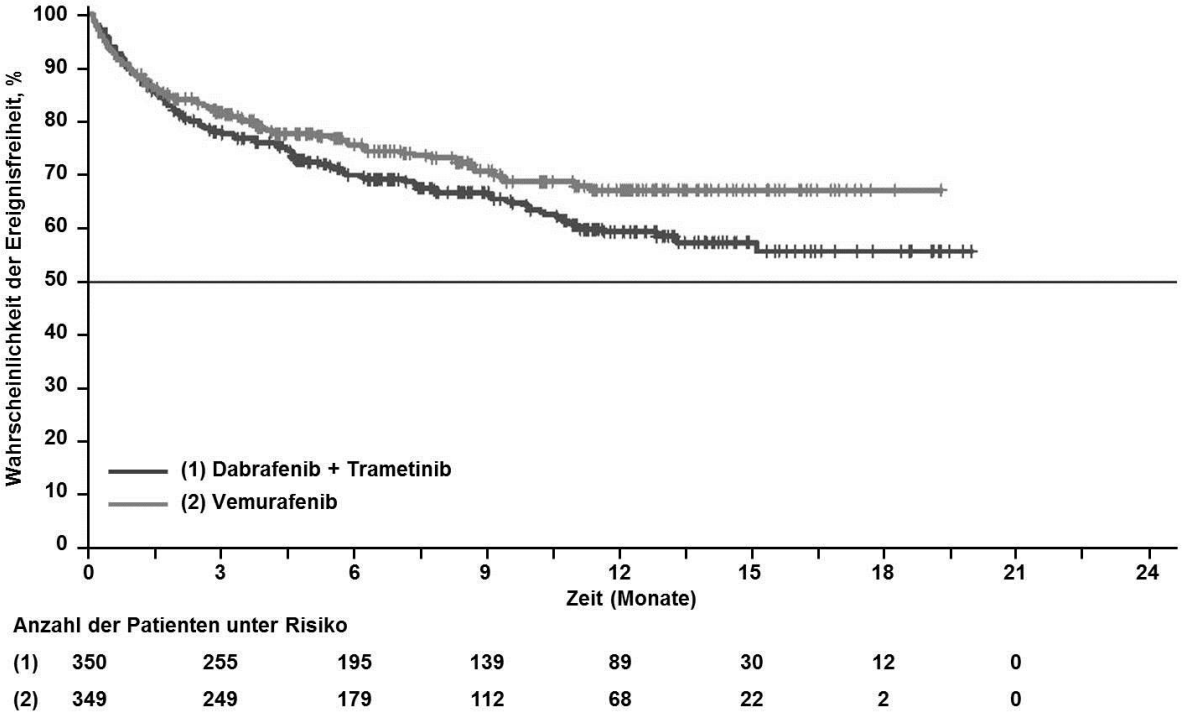


Abbildung 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums – Kaplan-Meier-Kurven

Die Evaluation der unerwünschten Ereignisse in der Studie COMBI-v erfolgte mit Hilfe der Sicherheitspopulation (Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation) (72;73). Dabei wurden alle unerwünschten Ereignisse, die unter der Therapie mit der Studienmedikation bzw. innerhalb von 30 Tagen nach der Einnahme der letzten Dosis auftraten, mit Hilfe der MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)-Terminologie kodiert und unabhängig von ihrem vermuteten Kausalzusammenhang mit der Behandlung dargestellt. Da die mediane Behandlungsdauer zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts im Dabrafenib-Trametinib-Arm aufgrund der größeren Zahl der Therapieabbrecher in der Kontrollgruppe deutlich über der im Vemurafenib-Arm lag (10,0 Monate vs. 6,0 Monate), wäre der Vergleich zwischen den beiden Studienarmen alleine auf Basis von naiven Proportionen nicht adäquat (25;88-91). Gemäß der Vorgehensweise des IQWiG wurde deshalb für alle Operationalisierungen eine Auswertung der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses mit Hilfe von Überlebenszeitanalysen (Cox-Regression) durchgeführt (27;48;49). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in den Abbildungen auf S. 122 bis S. 129 dargestellt (Abbildung 4-22 bis Abbildung 4-36) (75).

Unerwünschte Ereignisse unterschiedlichen Schweregrads

Wie bei der fortgeschrittenen Therapiesituation zu erwarten, wurde bei fast allen Patienten über ein unerwünschtes Ereignis während der Behandlung mit der Studienmedikation berichtet (Tabelle 4-37) (72;73). Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse war dabei unter der Therapie mit Dabrafenib und Trametinib bzw. Vemurafenib vergleichbar. Allerdings traten schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3) trotz der erheblich längeren Expositionszeit im Dabrafenib-Trametinib-Arm unter der Kombinationstherapie deutlich seltener auf als unter der Vemurafenib-Therapie (53% vs. 64%, RR = 0,83 [0,73-0,94]). Dementsprechend ergab sich bei der Auswertung der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses ein statistisch signifikanter Vorteil für die Kombinationstherapie (HR = 0,645 [0,53-0,78]; p < 0,0001) (75). Die mediane Zeit bis zum ersten schweren Ereignis konnte von 2,7 Monaten im Vemurafenib-Arm auf 10,1 Monate im Kombinationsarm verlängert werden. Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sowie unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen (HR = 1,03 [0,80-1,32]; p = 0,8189 und HR = 1,01 [0,66-1,55]; p = 0,9572) (75).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wurden außerdem Ereignisse von besonderem Interesse auf Basis einzelner Systemorganklassen (SOCs) betrachtet, über die häufige Nebenwirkungen der eingesetzten Wirkstoffe sowie bekannte Klasseneffekte der BRAF- und MEK-Inhibitoren abgebildet werden (siehe Abschnitt 4.2.5.2) (75). Bei der Auswertung der Zeit bis zum ersten Ereignis konnte für die folgenden SOCs ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Kombinationsbehandlung nachgewiesen werden: „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ (HR = 0,29 [0,24-0,35]; p < 0,0001), „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen“ (HR = 0,17 [0,12-0,24]; p < 0,0001) und „Skelettmuskulatur-, Bindegewebe- und Knochenerkrankungen“ (HR = 0,48 [0,40-0,59]; p < 0,0001) (Tabelle 4-38). Die Überlegenheit der Kombinationstherapie war dabei trotz der längeren Expositionszeit im Interventionsarm bereits bei Vergleich der naiven Proportionen ersichtlich. So ergab auch die Berechnung der relativen Risiken für alle drei Systemorganklassen eine statistisch signifikante Reduktion der betrachteten Ereignisse unter der Dabrafenib-Trametinib-Therapie (RR = 0,69 [0,63-0,76], RR = 0,23 [0,16-0,32] und RR = 0,71 [0,63-0,80]). Mit Ausnahme von Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, die in der Kombinationsgruppe signifikant früher auftraten als in der Vemurafenib-Gruppe (HR = 1,36 [1,04-1,78]; p = 0,0229), zeigten sich in Bezug auf die weiteren untersuchten Systemorganklassen auf Basis der Time-to-Event-Analysen dagegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 4-38).

Besondere Erwähnung verdient hierbei der Vorteil der Kombinationstherapie hinsichtlich der Systemorganklassen „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen“ sowie „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“, über die die spezifischen kutanen Nebenwirkungen der Substanzklasse der BRAF-Inhibitoren erfasst werden. So kommt es unter der Monotherapie mit BRAF-Inhibitoren wie Dabrafenib und Vemurafenib vermehrt zum Auftreten von sekundären kutanen Neoplasien, insbesondere Plattenepithelkarzinomen der Haut, Keratoakanthomen und Papillomen, aber auch neuen malignen Melanomen (53;92;93). Als weitere Anzeichen der gesteigerten Keratinozytenproliferation treten hyperkeratotische Veränderungen wie warzenähnliche Läsionen und palmoplantare Hyperkeratosen (im Rahmen des Hand-Fuß-Syndroms) auf (94). Ursache hierfür ist vermutlich die paradoxe Aktivierung des MAP-Kinase (MAPK)-Signalwegs in BRAF-Wildtyp-Zellen (95-98). Durch den gleichzeitigen Einsatz des MEK-Inhibitors Trametinib kann diese wieder gehemmt und die übermäßige Proliferation von Keratinozyten und Melanozyten verhindert werden (99;100). Tatsächlich war der Anteil der Patienten mit kutanen Neoplasien sowie hyperproliferativen Hautläsionen in der COMBI-v-Studie unter der kombinierten Behandlung mit Dabrafenib und Trametinib im Vergleich zur alleinigen Vemurafenib-Therapie deutlich reduziert. Kutane Plattenepithelkarzinome und Keratoakanthome traten bei 18% der Patienten im Vemurafenib-Arm aber nur bei 1% der Patienten im Kombinationsarm auf (72;73). Auch andere kutane Nebenwirkungen wie Hautausschlag, Alopezie und Lichtempfindlichkeitsreaktionen wurden unter der Kombinationstherapie seltener beobachtet (siehe Tabelle 4-38).

Zusammenfassung

Die Ergebnisse der COMBI-v-Studie bestätigen die gute Verträglichkeit der Kombinationstherapie mit Dabrafenib und Trametinib, die bereits aus der initialen Phase-I/II-Studie bekannt ist (101-103). Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib konnte außerdem ein klarer Vorteil der Kombinationstherapie in Bezug auf die untersuchten Schadenendpunkte nachgewiesen werden. So war die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE Grad ≥ 3) im Kombinationsarm signifikant länger als im Vemurafenib-Arm. Auch auf Ebene der einzelnen Organsysteme konnte für die SOCs „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“, „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen“ und „Skelettmuskulatur-, Bindegewebe- und Knochenerkrankungen“ jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Dabrafenib und Trametinib nachgewiesen werden, während sich lediglich für die Systemorganklasse „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ ein signifikanter Unterschied zuungunsten der Kombination zeigte. Insgesamt belegen die vorgelegten Daten damit einen geringeren Schaden der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie im Vergleich zu Vemurafenib.

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

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

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.

Tabelle 4-39: Subgruppenanalysen für „Gesamtüberleben“ (Datenschnitt: 17. April 2014)

Subgruppenanalyse: Gesamtüberleben **Datenschnitt: 17. April 2014**	**Dabrafenib + Trametinib (N= 352)**	**Vemurafenib (N = 352)**	**Interaktionstest (p-Wert)***
Subgruppenanalyse „Alter“			
< 65 Jahre	N = 274	N = 264	0,536
Zahl der Ereignisse (n, %)	82 (30)	93 (35)	
Zahl der Zensierungen (n, %)	192 (70)	171 (65)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	n. e. [18,3 – n. e.]	16,8 [15,9 – n. e.]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,74 [0,55 – 0,99]		
≥ 65 Jahre	N = 78	N = 88	
Zahl der Ereignisse (n, %)	18 (23)	29 (33)	
Zahl der Zensierungen (n, %)	60 (77)	59 (67)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [16,4 – n. e.]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,61 [0,34 – 1,08]		

Subgruppenanalyse: Gesamtüberleben Datenschnitt: 17. April 2014	**Dabrafenib + Trametinib (N= 352)**	**Vemurafenib (N = 352)**	**Interaktionstest (p-Wert)***
Subgruppenanalyse „Geschlecht“			
Männlich	N = 208	N = 180	0,034
Zahl der Ereignisse (n, %)	73 (35)	65 (36)	
Zahl der Zensierungen (n, %)	135 (65)	115 (64)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	18,3 [16,0 – n. e.]	16,8 [15,9 – n. e.]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,87 [0,62 – 1,22]		
Weiblich	N = 144	N = 172	
Zahl der Ereignisse (n, %)	27 (19)	57 (33)	
Zahl der Zensierungen (n, %)	117 (81)	115 (67)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	n. e. [n. e. – n. e.]	17,2 [14,3 – n. e.]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,46 [0,30 – 0,71]		
Subgruppenanalyse „BRAF-V600-Mutationsstatus“			
V600E	N = 312	N = 317	0,725
Zahl der Ereignisse (n, %)	88 (28)	110 (35)	
Zahl der Zensierungen (n, %)	224 (72)	207 (65)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	n. e. [18,3 – n. e.]	17,2 [15,9 – n. e.]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,70 [0,53 – 0,93]		
V600K	N = 34	N = 34	
Zahl der Ereignisse (n, %)	11 (32)	12 (35)	
Zahl der Zensierungen (n, %)	23 (68)	22 (65)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	n. e. [12,5 – n. e.]	16,4 [11,5 – n. e.]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,85 [0,37 – 1,92]		
Subgruppenanalyse „Krankheitsstadium nach AJCC bei Screening“			
IIIc, IVM1a, IVM1b	N = 130	N = 143	0,094
Zahl der Ereignisse (n, %)	13 (10)	31 (22)	
Zahl der Zensierungen (n, %)	117 (90)	112 (78)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	n. e. [n. e. – n. e.]	17,2 [16,7 – n. e.]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,40 [0,22 – 0,72]		
IVM1c	N = 221	N = 208	
Zahl der Ereignisse (n, %)	87 (39)	90 (43)	
Zahl der Zensierungen (n, %)	134 (61)	118 (57)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	17,5 [14,8 – n. e.]	18,0 [10,7 – n. e.]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,77 [0,58 – 1,04]		

Subgruppenanalyse: Gesamtüberleben Datenschnitt: 17. April 2014	**Dabrafenib + Trametinib (N= 352)**	**Vemurafenib (N = 352)**	**Interaktionstest (p-Wert)***
Subgruppenanalyse „LDH-Wert zu Studienbeginn“			
Normal	N = 233	N = 238	0,343
Zahl der Ereignisse (n, %)	38 (16)	55 (23)	
Zahl der Zensierungen (n, %)	195 (84)	183 (77)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	n. e. [n. e. – n. e.]	17,2 [16,7 – n. e.]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,58 [0,38 – 0,87]		
Erhöht	N = 118	N = 114	
Zahl der Ereignisse (n, %)	62 (53)	67 (59)	
Zahl der Zensierungen (n, %)	56 (47)	47 (41)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	10,0 [8,9 – 17,5]	8,9 [7,3 – 10,7]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,78 [0,55 – 1,10]		
Subgruppenanalyse „Zahl der Läsionen zu Studienbeginn“			
< 3	N = 177	N = 201	0,651
Zahl der Ereignisse (n, %)	29 (16)	48 (24)	
Zahl der Zensierungen (n, %)	148 (84)	153 (76)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	n. e. [n. e. – n. e.]	17,2 [16,7 – n. e.]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,59 [0,37 – 0,91]		
≥ 3	N = 174	N = 151	
Zahl der Ereignisse (n, %)	71 (41)	74 (49)	
Zahl der Zensierungen (n, %)	103 (59)	77 (51)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	16,0 [12,5 – n. e.]	11,5 [9,7 – n. e.]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,68 [0,49 – 0,95]		
Subgruppenanalyse „ECOG-Performance-Status zu Studienbeginn“			
ECOG-Status = 0	N = 248	N = 248	0,023
Zahl der Ereignisse (n, %)	46 (19)	73 (29)	
Zahl der Zensierungen (n, %)	202 (81)	175 (71)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	n. e. [18,3 – n. e.]	17,2 [16,4 – n. e.]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,53 [0,37 – 0,76]		
ECOG-Status = 1	N = 102	N = 104	
Zahl der Ereignisse (n, %)	54 (53)	49 (47)	
Zahl der Zensierungen (n, %)	48 (47)	55 (53)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	11,2 [9,2 – 16,0]	11,7 [9,3 – n. e.]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	1,03 [0,70 – 1,51]		

Subgruppenanalyse: Gesamtüberleben Datenschnitt: 17. April 2014	**Dabrafenib + Trametinib (N= 352)**	**Vemurafenib (N = 352)**	**Interaktionstest (p-Wert)***
Subgruppenanalyse „Viszerale Metastasierung zu Studienbeginn“			
Ja	N = 278	N = 271	0,150
Zahl der Ereignisse (n, %)	84 (30)	108 (40)	
Zahl der Zensierungen (n, %)	194 (70)	163 (60)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	n. e. [18,3 – n. e.]	15,9 [13,1 – n. e.]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,65 [0,49 – 0,86]		
Nein	N = 73	N = 81	
Zahl der Ereignisse (n, %)	16 (22)	14 (17)	
Zahl der Zensierungen (n, %)	57 (78)	67 (83)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	n. e. [16,8 – n. e.]	n. e. [16,7 – n. e.]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	1,15 [0,56 – 2,36]		
Subgruppenanalyse „Vorangegangene Immuntherapie“			
Ja	N = 10	N = 18	0,961
Zahl der Ereignisse (n, %)	3 (30)	3 (17)	
Zahl der Zensierungen (n, %)	7 (70)	15 (83)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	n. e. [10,8 – n. e.]	17,2 [n. e. – n. e.]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	2,23 [0,39 – 12,57]		
Nein	N = 342	N = 334	
Zahl der Ereignisse (n, %)	97 (28)	119 (36)	
Zahl der Zensierungen (n, %)	245 (72)	215 (64)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	n. e. [18,3 – n. e.]	16,8 [15,9 – n. e.]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,69 [0,53 – 0,90]		
Subgruppenanalyse „Geographische Region“			
Westeuropa	N = 231	N = 233	0,885
Zahl der Ereignisse (n, %)	64 (28)	77 (33)	
Zahl der Zensierungen (n, %)	167 (72)	156 (67)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	n. e. [17,5 – n. e.]	18,0 [15,9 – n. e.]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,72 [0,52 – 1,00]		
Andere	N = 121	N = 119	
Zahl der Ereignisse (n, %)	36 (30)	45 (38)	
Zahl der Zensierungen (n, %)	85 (70)	74 (62)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	n. e. [n. e. – n. e.]	16,7 [14,0 – n. e.]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,71 [0,46 – 1,10]		

* berechnet mittels Wald-Chi-Quadrat-Test nach entsprechender Anpassung des Cox-Regressionsmodells

† Angabe in Monaten, geschätzt mit Hilfe der Brookmeyer-Crowley-Methode (82)

‡ Schätzung des Hazard Ratios und des 95%-Konfidenzintervalls nach der Methode von Pike (81)

Abkürzungen: AJCC, American Joint Committee on Cancer; BRAF, Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; KI, Konfidenzintervall; LDH, Laktatdehydrogenase; n. e., nicht erreicht

Tabelle 4-40: Subgruppenanalysen für „Gesamtüberleben“ (Datenschnitt: 13. März 2015)

Subgruppenanalyse: Gesamtüberleben Datenschnitt: 13. März 2015	**Dabrafenib + Trametinib (N= 352)**	**Vemurafenib (N = 352)**	**Interaktionstest (p-Wert)***
Subgruppenanalyse „Alter“			
< 65 Jahre	N = 274	N = 264	0,202
Zahl der Ereignisse (n, %)	127 (46)	145 (55)	
Zahl der Zensierungen (n, %)	147 (54)	119 (45)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	24,1 [20,1 – n. e.]	18,3 [15,6 – 21,3]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,72 [0,57 – 0,92]		
≥ 65 Jahre	N = 78	N = 88	
Zahl der Ereignisse (n, %)	28 (36)	49 (56)	
Zahl der Zensierungen (n, %)	50 (64)	39 (44)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	n. e. [24,1 – n. e.]	15,9 [12,8 – 23,4]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,52 [0,33 – 0,81]		
Subgruppenanalyse „Geschlecht“			
Männlich	N = 208	N = 180	0,025
Zahl der Ereignisse (n, %)	103 (50)	98 (54)	
Zahl der Zensierungen (n, %)	105 (50)	82 (46)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	20,7 [16,3 – n. e.]	19,2 [15,9 – 21,9]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,82 [0,62 – 1,09]		
Weiblich	N = 144	N = 172	
Zahl der Ereignisse (n, %)	52 (36)	96 (56)	
Zahl der Zensierungen (n, %)	92 (64)	76 (44)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	n. e. [24,1 – n. e.]	16,7 [14,3 – 20,1]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,48 [0,35 – 0,67]		
Subgruppenanalyse „BRAF-V600-Mutationsstatus“			
V600E	N = 312	N = 317	0,514
Zahl der Ereignisse (n, %)	135 (43)	174 (55)	
Zahl der Zensierungen (n, %)	177 (57)	143 (45)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	n. e. [22,6 – n. e.]	17,8 [15,1 – 21,3]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,66 [0,53 – 0,83]		
V600K	N = 34	N = 34	
Zahl der Ereignisse (n, %)	18 (53)	19 (56)	
Zahl der Zensierungen (n, %)	16 (47)	15 (44)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	22,9 [13,1 – n. e.]	19,1 [12,6 – n. e.]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,78 [0,41 – 1,49]		

Subgruppenanalyse: Gesamtüberleben Datenschnitt: 13. März 2015	**Dabrafenib + Trametinib (N= 352)**	**Vemurafenib (N = 352)**	**Interaktionstest (p-Wert)***
Subgruppenanalyse „Krankheitsstadium nach AJCC bei Screening“			
IIIc, IVM1a, IVM1b	N = 130	N = 143	0,476
Zahl der Ereignisse (n, %)	36 (28)	59 (41)	
Zahl der Zensierungen (n, %)	94 (72)	84 (59)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [20,7 – n. e.]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,55 [0,37 – 0,83]		
IVM1c	N = 221	N = 208	
Zahl der Ereignisse (n, %)	119 (54)	134 (64)	
Zahl der Zensierungen (n, %)	102 (46)	74 (36)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	18,0 [15,9 – 23,5]	13,5 [10,8 – 16,6]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,69 [0,54 – 0,88]		
Subgruppenanalyse „LDH-Wert zu Studienbeginn“			
Normal	N = 233	N = 238	0,142
Zahl der Ereignisse (n, %)	77 (33)	112 (47)	
Zahl der Zensierungen (n, %)	156 (67)	126 (53)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	n. e. [n. e. – n. e.]	21,5 [18,3 – n. e.]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,56 [0,42 – 0,75]		
Erhöht	N = 118	N = 114	
Zahl der Ereignisse (n, %)	78 (66)	82 (72)	
Zahl der Zensierungen (n, %)	40 (34)	32 (28)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	10,8 [8,9 – 14,4]	8,9 [7,3 – 10,7]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,81 [0,59 – 1,10]		
Subgruppenanalyse „Zahl der Läsionen zu Studienbeginn“			
< 3	N = 178**	N = 201	0,248
Zahl der Ereignisse (n, %)	52 (29)	92 (46)	
Zahl der Zensierungen (n, %)	126 (71)	109 (54)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	n. e. [n. e. – n. e.]	23,4 [19,9 – n. e.]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,53 [0,38 – 0,73]		
≥ 3	N = 173**	N = 151	
Zahl der Ereignisse (n, %)	103 (60)	102 (68)	
Zahl der Zensierungen (n, %)	70 (40)	49 (32)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	15,9 [13,2 – 19,0]	11,4 [9,7 – 15,6]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,70 [0,53 – 0,92]		

Subgruppenanalyse: Gesamtüberleben Datenschnitt: 13. März 2015	**Dabrafenib + Trametinib (N= 352)**	**Vemurafenib (N = 352)**	**Interaktionstest (p-Wert)***
Subgruppenanalyse „ECOG-Performance-Status zu Studienbeginn“			
ECOG-Status = 0	N = 248	N = 248	0,021
Zahl der Ereignisse (n, %)	85 (34)	125 (50)	
Zahl der Zensierungen (n, %)	163 (66)	123 (50)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	n. e. [25,6 – n. e.]	20,5 [18,1 – 24,4]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,55 [0,42 – 0,73]		
ECOG-Status = 1	N = 102	N = 104	
Zahl der Ereignisse (n, %)	70 (69)	69 (66)	
Zahl der Zensierungen (n, %)	32 (31)	35 (34)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	11,3 [9,2 – 16,0]	12,0 [9,2 – 15,9]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,94 [0,67 – 1,31]		
Subgruppenanalyse „Viszerale Metastasierung zu Studienbeginn“			
Ja	N = 278	N = 271	0,234
Zahl der Ereignisse (n, %)	130 (47)	165 (61)	
Zahl der Zensierungen (n, %)	148 (53)	106 (39)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	24,1 [19,1 – n. e.]	15,6 [13,3 – 18,1]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,62 [0,49 – 0,78]		
Nein	N = 73	N = 81	
Zahl der Ereignisse (n, %)	25 (34)	29 (36)	
Zahl der Zensierungen (n, %)	48 (66)	52 (64)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [24,4 – n. e.]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,88 [0,51 – 1,49]		
Subgruppenanalyse „Vorangegangene Immuntherapie“**			
Ja	N = 6	N = 12	0,522
Zahl der Ereignisse (n, %)	3 (50)	5 (42)	
Zahl der Zensierungen (n, %)	3 (50)	7 (58)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	n. e. [9,3 – n. e.]	n. e. [16,0 – n. e.]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	1,37 [0,30 – 6,18]		
Nein	N = 346	N = 340	
Zahl der Ereignisse (n, %)	152 (44)	189 (56)	
Zahl der Zensierungen (n, %)	194 (56)	151 (44)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	25,6 [22,6 – n. e.]	17,8 [15,1 – 20,5]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,66 [0,53 – 0,82]		

Subgruppenanalyse: Gesamtüberleben Datenschnitt: 13. März 2015	**Dabrafenib + Trametinib (N= 352)**	**Vemurafenib (N = 352)**	**Interaktionstest (p-Wert)***
Subgruppenanalyse „Geographische Region“			
Westeuropa	N = 231	N = 233	0,764
Zahl der Ereignisse (n, %)	100 (43)	124 (53)	
Zahl der Zensierungen (n, %)	131 (57)	109 (47)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	25,6 [22,6 – n. e.]	18,4 [15,8 – 21,9]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,69 [0,53 – 0,89]		
Andere	N = 121	N = 119	
Zahl der Ereignisse (n, %)	55 (45)	70 (59)	
Zahl der Zensierungen (n, %)	66 (55)	49 (41)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	24,1 [19,5 – n. e.]	16,4 [13,3 – 20,8]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,65 [0,46 – 0,93]		

* berechnet mittels Wald-Chi-Quadrat-Test nach entsprechender Anpassung des Cox-Regressionsmodells

† Angabe in Monaten, geschätzt mit Hilfe der Brookmeyer-Crowley-Methode (82)

‡ Schätzung des Hazard Ratios und des 95%-Konfidenzintervalls nach der Methode von Pike (81)

** Die Zahl der Patienten in dieser Subgruppe differiert zwischen den beiden Datenschnitten aufgrund einer späteren Korrektur der Daten bzw. einer Änderung der Liste der Immuntherapien.

Abkürzungen: AJCC, American Joint Committee on Cancer; BRAF, Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; KI, Konfidenzintervall; LDH, Laktatdehydrogenase; n. e., nicht erreicht

Tabelle 4-41: Subgruppenanalysen für „Progressionsfreies Überleben“

Subgruppenanalyse: Progressionsfreies Überleben Datenschnitt: 17. April 2014	**Dabrafenib + Trametinib (N= 352)**	**Vemurafenib (N = 352)**	**Interaktionstest (p-Wert)***
Subgruppenanalyse „Alter“			
< 65 Jahre	N = 274	N = 264	0,834
Zahl der Ereignisse (n, %)	138 (50)	169 (64)	
Zahl der Zensierungen (n, %)	136 (50)	95 (36)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	11,1 [9,2 – 13,0]	6,6 [5,6 – 7,5]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,57 [0,46 – 0,72]		
≥ 65 Jahre	N = 78	N = 88	
Zahl der Ereignisse (n, %)	28 (36)	48 (55)	
Zahl der Zensierungen (n, %)	50 (64)	40 (45)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	n. e. [11,0 – n. e.]	9,0 [7,2 – 11,1]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,50 [0,32 – 0,79]		

Subgruppenanalyse: Progressionsfreies Überleben Datenschnitt: 17. April 2014	**Dabrafenib + Trametinib (N= 352)**	**Vemurafenib (N = 352)**	**Interaktionstest (p-Wert)***
Subgruppenanalyse „Geschlecht“			
Männlich	N = 208	N = 180	< 0,001
Zahl der Ereignisse (n, %)	109 (52)	116 (64)	
Zahl der Zensierungen (n, %)	99 (48)	64 (36)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	9,5 [8,6 – 11,4]	7,2 [5,6 – 8,3]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,65 [0,50 – 0,85]		
Weiblich	N = 144	N = 172	
Zahl der Ereignisse (n, %)	57 (40)	101 (59)	
Zahl der Zensierungen (n, %)	87 (60)	71 (41)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	15,6 [12,7 – n. e.]	7,4 [5,6 – 9,0]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,44 [0,32 – 0,61]		
Subgruppenanalyse „BRAF-V600-Mutationsstatus“			
V600E	N = 312	N = 317	0,998
Zahl der Ereignisse (n, %)	143 (46)	193 (61)	
Zahl der Zensierungen (n, %)	169 (54)	124 (39)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	12,1 [9,9 – 15,7]	7,3 [5,8 – 8,1]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,56 [0,45 – 0,70]		
V600K	N = 34	N = 34	
Zahl der Ereignisse (n, %)	21 (62)	23 (68)	
Zahl der Zensierungen (n, %)	13 (38)	11 (32)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	9,2 [7,3 – 12,8]	7,4 [3,7 – 11,3]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,71 [0,39 – 1,28]		
Subgruppenanalyse „Krankheitsstadium nach AJCC bei Screening“			
IIIc, IVM1a, IVM1b	N = 130	N = 143	0,148
Zahl der Ereignisse (n, %)	36 (28)	71 (50)	
Zahl der Zensierungen (n, %)	94 (72)	72 (50)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	n. e. [14,9 – n. e.]	9,3 [9,1 – 11,3]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,39 [0,26 – 0,57]		
IVM1c	N = 221	N = 208	
Zahl der Ereignisse (n, %)	130 (59)	145 (70)	
Zahl der Zensierungen (n, %)	91 (41)	63 (30)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	9,0 [7,3 – 9,7]	5,6 [5,1 – 7,1]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,63 [0,49 – 0,80]		

Subgruppenanalyse: Progressionsfreies Überleben Datenschnitt: 17. April 2014	**Dabrafenib + Trametinib (N= 352)**	**Vemurafenib (N = 352)**	**Interaktionstest (p-Wert)***
Subgruppenanalyse „LDH-Wert zu Studienbeginn“			
Normal	N = 233	N = 238	0,015
Zahl der Ereignisse (n, %)	85 (36)	129 (54)	
Zahl der Zensierungen (n, %)	148 (64)	109 (46)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	16,1 [12,9 – n. e.]	9,1 [7,5 – 11,0]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,46 [0,35 – 0,61]		
Erhöht	N = 118	N = 114	
Zahl der Ereignisse (n, %)	81 (69)	88 (77)	
Zahl der Zensierungen (n, %)	37 (31)	26 (23)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	5,5 [5,2 – 7,2]	4,0 [3,7 – 5,4]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,72 [0,53 – 0,97]		
Subgruppenanalyse „Zahl der Läsionen zu Studienbeginn“			
< 3	N = 177	N = 201	0,064
Zahl der Ereignisse (n, %)	65 (37)	107 (53)	
Zahl der Zensierungen (n, %)	112 (63)	94 (47)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	15,6 [13,0 – n. e.]	9,2 [7,4 – 11,0]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,49 [0,36 – 0,66]		
≥ 3	N = 174	N = 151	
Zahl der Ereignisse (n, %)	101 (58)	110 (73)	
Zahl der Zensierungen (n, %)	73 (42)	41 (27)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	8,6 [7,2 – 9,5]	5,3 [3,8 – 5,7]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,57 [0,43 – 0,76]		
Subgruppenanalyse „ECOG-Performance-Status zu Studienbeginn“			
ECOG-Status = 0	N = 248	N = 248	0,902
Zahl der Ereignisse (n, %)	101 (41)	142 (57)	
Zahl der Zensierungen (n, %)	147 (59)	106 (43)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	13,8 [11,4 – n. e.]	7,6 [7,2 – 9,2]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,50 [0,38 – 0,64]		
ECOG-Status = 1	N = 102	N = 104	
Zahl der Ereignisse (n, %)	65 (64)	75 (72)	
Zahl der Zensierungen (n, %)	37 (36)	29 (28)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	7,1 [5,4 – 8,6]	5,6 [3,9 – 7,2]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,75 [0,54 – 1,05]		

Subgruppenanalyse: Progressionsfreies Überleben Datenschnitt: 17. April 2014	**Dabrafenib + Trametinib (N= 352)**	**Vemurafenib (N = 352)**	**Interaktionstest (p-Wert)***
Subgruppenanalyse „Viszerale Metastasierung zu Studienbeginn“			
Ja	N = 278	N = 271	0,176
Zahl der Ereignisse (n, %)	139 (50)	179 (66)	
Zahl der Zensierungen (n, %)	139 (50)	92 (34)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	11,0 [9,2 – 12,9]	5,9 [5,5 – 7,4]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,54 [0,43 – 0,68]		
Nein	N = 73	N = 81	
Zahl der Ereignisse (n, %)	27 (37)	38 (47)	
Zahl der Zensierungen (n, %)	46 (63)	43 (53)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	n. e. [12,7 – n. e.]	11,1 [9,1 – 15,8]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,61 [0,38 – 1,00]		
Subgruppenanalyse „Vorangegangene Immuntherapie“			
Ja	N = 10	N = 18	0,029
Zahl der Ereignisse (n, %)	6 (60)	7 (39)	
Zahl der Zensierungen (n, %)	4 (40)	11 (61)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	7,4 [3,7 – n. e.]	12,6 [9,0 – n. e.]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	2,07 [0,63 – 6,84]		
Nein	N = 342	N = 334	
Zahl der Ereignisse (n, %)	160 (47)	210 (63)	
Zahl der Zensierungen (n, %)	182 (53)	124 (37)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	11,9 [10,1 – 15,6]	7,2 [5,6 – 7,5]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,54 [0,44 – 0,66]		
Subgruppenanalyse „Geographische Region“			
Westeuropa	N = 231	N = 233	0,007
Zahl der Ereignisse (n, %)	109 (47)	132 (57)	
Zahl der Zensierungen (n, %)	122 (53)	101 (43)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	11,2 [9,5 – 15,6]	7,4 [5,8 – 9,1]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,63 [0,49 – 0,81]		
Andere	N = 121	N = 119	
Zahl der Ereignisse (n, %)	57 (47)	85 (71)	
Zahl der Zensierungen (n, %)	64 (53)	34 (29)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	12,8 [9,2 – 16,1]	6,5 [5,5 – 7,5]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,47 [0,33 – 0,65]		

* berechnet mittels Wald-Chi-Quadrat-Test nach entsprechender Anpassung des Cox-Regressionsmodells

† Angabe in Monaten, geschätzt mit Hilfe der Brookmeyer-Crowley-Methode (82)

‡ Schätzung des Hazard Ratios und des 95%-Konfidenzintervalls nach der Methode von Pike (81)

Abkürzungen: AJCC, American Joint Committee on Cancer; BRAF, Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; KI, Konfidenzintervall; LDH, Laktatdehydrogenase; n. e., nicht erreicht

Tabelle 4-42: Subgruppenanalysen für „Gesamtansprechrate“

Subgruppenanalyse: Gesamtansprechrate Datenschnitt: 17. April 2014	**Dabrafenib + Trametinib (N= 352)**	**Vemurafenib (N = 352)**	**Interaktionstest (p-Wert)***
Subgruppenanalyse „Alter“			
< 65 Jahre	N = 274	N = 264	0,542
Zahl der Patienten (n, %)	175 (64)	131 (50)	
RR vs. Vemurafenib [95%-KI]	1,29 [1,11 – 1,50]		
OR vs. Vemurafenib [95%-KI]	1,79 [1,3 – 2,5]		
Differenz vs. Vemurafenib [95%-KI]	0,14 [0,06 – 0,23]		
≥ 65 Jahre	N = 78	N = 88	
Zahl der Patienten (n, %)	51 (65)	50 (57)	
RR vs. Vemurafenib [95%-KI]	1,15 [0,90 – 1,47]		
OR vs. Vemurafenib [95%-KI]	1,44 [0,8 – 2,7]		
Differenz vs. Vemurafenib [95%-KI]	0,09 [-0,06 – 0,23]		
Subgruppenanalyse „Geschlecht“			
Männlich	N = 208	N = 180	0,706
Zahl der Patienten (n, %)	129 (62)	90 (50)	
RR vs. Vemurafenib [95%-KI]	1,24 [1,04 – 1,49]		
OR vs. Vemurafenib [95%-KI]	1,63 [1,1 – 2,4]		
Differenz vs. Vemurafenib [95%-KI]	0,12 [0,02 – 0,22]		
Weiblich	N = 144	N = 172	
Zahl der Patienten (n, %)	97 (67)	91 (53)	
RR vs. Vemurafenib [95%-KI]	1,27 [1,06 – 1,53]		
OR vs. Vemurafenib [95%-KI]	1,84 [1,2 – 2,9]		
Differenz vs. Vemurafenib [95%-KI]	0,14 [0,04 – 0,25]		
Subgruppenanalyse „BRAF-V600-Mutationsstatus“			
V600E	N = 312	N = 317	0,402
Zahl der Patienten (n, %)	200 (64)	166 (52)	
RR vs. Vemurafenib [95%-KI]	1,22 [1,07 – 1,40]		
OR vs. Vemurafenib [95%-KI]	1,62 [1,2 – 2,2]		
Differenz vs. Vemurafenib [95%-KI]	1,12 [0,04 – 0,19]		
V600K	N = 34	N = 34	
Zahl der Patienten (n, %)	22 (65)	15 (44)	
RR vs. Vemurafenib [95%-KI]	1,47 [0,93 – 2,31]		
OR vs. Vemurafenib [95%-KI]	2,32 [0,9 – 6,2]		
Differenz vs. Vemurafenib [95%-KI]	0,21 [-0,03 – 0,44]		

Subgruppenanalyse: Gesamtansprechrate Datenschnitt: 17. April 2014	**Dabrafenib + Trametinib (N= 352)**	**Vemurafenib (N = 352)**	**Interaktionstest (p-Wert)***
Subgruppenanalyse „LDH-Wert zu Studienbeginn“			
Normal	N = 233	N = 238	0,787
Zahl der Patienten (n, %)	168 (72)	140 (59)	
RR vs. Vemurafenib [95%-KI]	1,23 [1,07 – 1,40]		
OR vs. Vemurafenib [95%-KI]	1,81 [1,2 – 2,7]		
Differenz vs. Vemurafenib [95%-KI]	0,13 [0,05 – 0,22]		
Erhöht	N = 118	N = 114	
Zahl der Patienten (n, %)	57 (48)	41 (36)	
RR vs. Vemurafenib [95%-KI]	1,34 [0,99 – 1,83]		
OR vs. Vemurafenib [95%-KI]	1,66 [1,0 – 2,8]		
Differenz vs. Vemurafenib [95%-KI]	0,12 [0,00 – 0,25]		
Subgruppenanalyse „Geographische Region“			
Westeuropa	N = 231	N = 233	0,209
Zahl der Patienten (n, %)	156 (68)	120 (52)	
RR vs. Vemurafenib [95%-KI]	1,31 [1,12 – 1,53]		
OR vs. Vemurafenib [95%-KI]	1,96 [1,3 – 2,9]		
Differenz vs. Vemurafenib [95%-KI]	0,16 [0,07 – 0,25]		
Andere	N = 121	N = 119	
Zahl der Patienten (n, %)	70 (58)	61 (51)	
RR vs. Vemurafenib [95%-KI]	1,13 [0,89 – 1,42]		
OR vs. Vemurafenib [95%-KI]	1,30 [0,8 – 2,2]		
Differenz vs. Vemurafenib [95%-KI]	0,07 [-0,06 – 0,19]		

* berechnet durch entsprechende Anpassung eines logistischen Regressionsmodells

Abkürzungen: BRAF, Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; KI, Konfidenzintervall; LDH, Laktat-dehydrogenase; OR, Odds Ratio; RR, Risk Ratio

Tabelle 4-43: Subgruppenanalysen für „Verträglichkeit“ nach „Alter“

Subgruppenanalyse: Verträglichkeit Datenschnitt: 17. April 2014	**< 65 Jahre**		**≥ 65 Jahre**	
	Dabrafenib + Trametinib (N= 273)	**Vemurafenib (N = 262)**	**Dabrafenib + Trametinib (N= 77)**	**Vemurafenib (N = 87)**
Alle Grade (n, %)	267 (98)	259 (99)	76 (99)	86 (99)
Grad ≥ 3 (n, %)	133 (49)	151 (58)	53 (69)	73 (84)
SUE (n, %)	92 (34)	75 (29)	39 (51)	47 (54)
Abbruch wegen UE (n, %)	23 (8)	28 (11)	21 (27)	13 (15)

Abkürzungen: SUE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE, unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-44: Subgruppenanalysen für „Verträglichkeit“ nach „Geschlecht“

Subgruppenanalyse: Verträglichkeit Datenschnitt: 17. April 2014	**Männlich**		**Weiblich**	
	Dabrafenib + Trametinib (N= 207)	**Vemurafenib (N = 179)**	**Dabrafenib + Trametinib (N= 143)**	**Vemurafenib (N = 170)**
Alle Grade (n, %)	201 (97)	177 (99)	142 (> 99)	168 (99)
Grad ≥ 3 (n, %)	101 (49)	108 (60)	85 (59)	116 (68)
SUE (n, %)	69 (33)	66 (37)	62 (43)	56 (33)
Abbruch wegen UE (n, %)	19 (9)	19 (11)	25 (17)	22 (13)
Abkürzungen: SUE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE, unerwünschtes Ereignis				

Um Erkenntnisse über die Konsistenz des Therapieeffekts der Kombinationstherapie mit Dabrafenib und Trametinib zu erhalten, wurde für die beiden Endpunkte „Gesamtüberleben“ und „Progressionsfreies Überleben“ eine Analyse des Effekts in verschiedenen präspezifizierten Subgruppen durchgeführt (Tabelle 4-39, Tabelle 4-40, Tabelle 4-41) (72;73). Dabei wurden Subgruppenanalysen zu folgenden Merkmalen dargestellt: Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre), Geschlecht (männlich / weiblich), BRAF-Mutationsstatus (V600E / V600K), Krankheitsstadium nach AJCC bei Screening (IIIc, IVM1a, IVM1b / IVM1c), LDH-Wert zu Studienbeginn (normal / erhöht), Zahl der Läsionen zu Studienbeginn (< 3 / ≥ 3), ECOG-Performance-Status zu Studienbeginn (0 / 1), viszerale Metastasierung zu Studienbeginn (ja / nein) und vorangegangene Immuntherapie (ja / nein). Außerdem wurden a priori geplante Subgruppenanalysen für die Gesamtansprechrate nach Alter, Geschlecht, BRAF-Mutationsstatus und LDH-Wert zu Studienbeginn berichtet (Tabelle 4-42) (72). Der formalen Vollständigkeit wegen wurden für Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und die Gesamtansprechrate außerdem Post-hoc-Analysen nach dem Merkmal „Region“ (Westeuropa / Andere) präsentiert (Tabelle 4-39, Tabelle 4-40, Tabelle 4-41, Tabelle 4-42).

Für die Endpunkte „Krankheitssymptomatik“, „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ und „Verträglichkeit“ sind Subgruppenanalysen wegen der möglicherweise bedeutsamen Verzerrung durch die unterschiedlichen Beobachtungszeiten nicht aussagekräftig (siehe Abschnitt 4.2.5.5). Gemäß der Vorgehensweise des IQWiG wurden deshalb keine weitergehenden Subgruppenanalysen zu diesen Endpunkten durchgeführt (27). Die im Studienbericht dargestellten Analysen aus der Kategorie „Verträglichkeit“ wurden lediglich ergänzend berichtet (Tabelle 4-43, Tabelle 4-44) (72). Auf die Berechnung von Effektschätzern oder Interaktionstermen wurde jedoch verzichtet, da diese aufgrund der erheblich längeren Beobachtungszeit im Interventionsarm sowie möglicher Unterschiede in den Beobachtungszeiten zwischen den Subgruppen nicht interpretierbar wären.

Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurden Subgruppenanalysen zu den beiden Datenschnitten vom April 2014 sowie März 2015 dargestellt (Tabelle 4-39, Tabelle 4-40) (72;75). Die durchgeführten Interaktionstests ergaben jeweils einen Beleg für eine Effektmodifikation durch die Subgruppenmerkmale „Geschlecht“ und „ECOG-Performance-Status zu Studienbeginn“ bzw. ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Merkmale „Krankheitsstadium nach AJCC bei Screening“, „LDH-Wert zu Studienbeginn“ sowie „viszerale Metastasierung zu Studienbeginn“. Auch für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ zeigten die Ergebnisse der Interaktionstests für verschiedene Faktoren statistisch signifikante Interaktionen. Bei den Merkmalen „Geschlecht“, „LDH-Wert zu Studienbeginn“ „vorangegangene Immuntherapie“ und „Region“ lag der zugehörige p-Wert dabei unter 0,05 (Beleg für eine Interaktion), bei den Merkmalen „Krankheitsstadium nach AJCC bei Screening“ „Zahl der Läsionen zu Studienbeginn“ sowie „viszerale Metastasierung zu Studienbeginn“ unter 0,2 (Hinweis auf eine Interaktion) (Tabelle 4-41) (75). Insgesamt ergeben die aus den Interaktionstests abgeleiteten Ergebnisse somit ein inkonsistentes und teilweise auch widersprüchliches Bild. Dies wird beispielsweise bei Betrachtung der einzelnen Subgruppen für die Merkmale „ECOG-Performance-Status“ und „Vorliegen viszeraler Metastasen“ deutlich, die beide als Maß für den Schweregrad der Erkrankung anzusehen sind (104-109). Während die Verbesserung des Gesamtüberlebens unter der Kombinationstherapie bei der Subgruppenanalyse nach ECOG-Performance-Status insbesondere für die Subgruppe der Patienten mit einer geringer schwer ausgeprägten Erkrankung (ECOG-Status 0) ersichtlich war, zeigte sich der Vorteil von Dabrafenib und Trametinib für das Merkmal „viszerale Metastasierung“ vor allem bei Patienten, bei denen zu Studienbeginn bereits viszerale Metastasen vorlagen und die damit einen höheren Schweregrad der Erkrankung sowie eine ungünstigere Prognose aufweisen. Aufgrund dieser uneinheitlichen Ergebnisse wurden die Subgruppenanalysen gemäß der Vorgehensweise des IQWiG als nicht interpretierbar angesehen und deshalb nicht weiter berücksichtigt (108).

Generell ist zu beachten, dass die in den Interaktionstests beobachteten Signifikanzen vermutlich weniger auf das tatsächliche Vorliegen effektmodifizierender Faktoren als vielmehr auf die große Zahl an statistischen Tests, die reduzierten Stichprobenumfänge sowie Ungleichgewichte zwischen den Subgruppen zurückzuführen sind, die bekanntermaßen die Wahrscheinlichkeit für Zufallsbefunde erhöhen. So beruhen signifikante Ergebnisse in Interaktionstests häufig nur auf quantitativen Unterschieden im Ausmaß des Behandlungseffekts, die aber meist zufallsbedingt und in der Regel klinisch irrelevant sind (110). Tatsächlich war der Überlebensvorteil für Patienten unter der Kombinationstherapie über alle vorab definierten Subkollektive hinweg konsistent. Lediglich für Patienten mit vorangegangener Immuntherapie zeigte sich ein gegenläufiger Effekt, der aber sehr wahrscheinlich durch die deutlich geringere Patientenzahl bedingt ist (28 vs. 676). Darüber hinaus resultierten aus den Interaktionstests zum Endpunkt „Gesamtansprechrate“ keine statistisch signifikanten Ergebnisse und auch die

für den Endpunkt „Verträglichkeit“ berichteten Subgruppenanalysen zeigen, dass der Vorteil der Kombinationstherapie bei Männern und Frauen sowie bei jüngeren und älteren Patienten gleichermaßen zu beobachten ist (Tabelle 4-42, Tabelle 4-43, Tabelle 4-44) (75). Auch in der Studie COMBI-d, in der ebenfalls die Wirksamkeit der Dabrafenib-Trametinib-Kombination gegenüber der Monotherapie mit einem BRAF-Inhibitor evaluiert wurde, war die Überlegenheit der Kombination in Bezug auf die Verlängerung des Gesamtüberlebens in allen vorab definierten Subgruppen nachweisbar, unabhängig vom Alter und Geschlecht der Patienten, dem BRAF-Mutationsstatus, dem Krankheitsstadium, dem LDH-Wert oder dem ECOG-Status zu Studienbeginn sowie der Anzahl oder Lokalisation von Metastasen (siehe Abschnitt 4.3.2) (111). Die Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib und Trametinib bezieht sich daher auf die Gesamtpopulation.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Die Bewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie COMBI-v, in der Wirksamkeit und Sicherheit der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib bei Patienten mit nicht-resezierbarem (Stadium IIIc) oder metastasiertem (Stadium IV) BRAF-V600E/K-Mutation-positivem Melanom untersucht wurden. Eine formell geplante Interimsanalyse erfolgte am 17. April 2014, nachdem sich 77% der Todesfälle für die finale Datenanalyse ereignet hatten. Auf Basis der Ergebnisse dieser Analyse zum Gesamtüberleben wurde die Studie am 14. Juli 2014 vorzeitig beendet. Zugleich wurde Patienten im Vemurafenib-Arm der Wechsel in den Kombinationsarm gestattet. Ein weiterer Datenschnitt wurde am 13. März 2015 durchgeführt, im Rahmen dessen die weiterhin durchgeführte Nachbeobachtung der Patienten in Bezug auf das Gesamtüberleben ausgewertet wurde. Die Ergebnisse der Studie lassen sich für die patientenrelevanten Endpunkte wie folgt zusammenfassen:

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben war der primäre Endpunkt der Studie COMBI-v. Bei der Interimsanalyse im April 2014 konnte unter der Kombinationstherapie bereits eine signifikante Senkung des Mortalitätsrisikos um 31% nachgewiesen werden (HR = 0,69 [0,53-0,89]; p = 0,005). Die Wirksamkeitsunterschiede zwischen den beiden Therapien zeigten sich dabei in einer frühen und lang anhaltenden Separierung der Kaplan-Meier-Kurven. Das mediane Gesamtüberleben im Vemurafenib-Arm betrug 17,2 Monate, während im Kombinationsarm wegen der geringen Zahl der Ereignisse zu diesem Zeitpunkt noch keine Schätzung vorgenommen werden konnte.

Mit den Ergebnissen dieser Analyse wurde die prädefinierte Grenze für einen vorzeitigen Studienabbruch überschritten und die Studie auf Empfehlung des IDMC aufgrund der klaren Überlegenheit der Kombinationstherapie in Bezug auf die Verbesserung des Gesamtüberlebens protokollgemäß beendet. Auch die Ergebnisse des zweiten Datenschnitts belegen eine signifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos unter Dabrafenib und Trametinib und bestätigen somit die Überlegenheit der Kombinationstherapie (HR = 0,66 [0,53-0,81]; p < 0,001). Das mediane Gesamtüberleben konnte um 7,6 Monate von 18,0 Monaten im Vemurafenib-Arm

auf 25,6 Monate im Dabrafenib-Trametinib-Arm verlängert werden. Dieses Ergebnis ist umso bemerkenswerter, als der tatsächliche Überlebensvorteil durch die Kombinationstherapie aufgrund des vermehrten Einsatzes überlebensverlängernder Folgetherapien im Kontrollarm sowie des nach der Interimsanalyse erlaubten Cross-overs eher unterschätzt wird.

Progressionsfreies Überleben

Auch in Bezug auf das progressionsfreie Überleben ergab die Auswertung der Interimsanalyse einen deutlichen Vorteil für die Kombinationstherapie. So konnte das mediane progressionsfreie Überleben von 7,3 Monaten im Vemurafenib-Arm auf 11,4 Monate im Dabrafenib-Trametinib-Arm verlängert werden. Dies entspricht einer statistisch signifikanten Reduktion des Progressions- bzw. Mortalitätsrisiko unter der Kombinationstherapie um 44% (HR = 0,56 [0,46-0,69]; p < 0,001).

Tumoransprechen

Die Gesamtansprechrate war im Dabrafenib-Trametinib-Arm ebenfalls signifikant höher als im Komparator-Arm (64% vs. 51%; p = 0,0006) und bestätigt damit die klare Überlegenheit der Kombination. Ein vollständiges Ansprechen erreichten 13% der Patienten unter Dabrafenib und Trametinib im Vergleich zu 8% unter Vemurafenib. Auch die mediane Dauer des Ansprechens war mit 13,8 Monaten im Kombinationsarm erheblich länger als im Vergleichsarm (7,5 Monate).

Krankheitssymptomatik

Die krankheitsbedingten Symptome wurden in der COMBI-v-Studie mit Hilfe des **EORTC-QLQ-C30**-Fragebogens erhoben. Um die variablen Beobachtungszeiten in den beiden Studienarmen adäquat zu berücksichtigen, erfolgte die Auswertung der Ergebnisse auf Basis von Time-to-Event-Analysen. Wie die Ergebnisse dieser Analysen zeigen, war die Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung der Krankheitssymptomatik für die Mehrzahl der untersuchten Symptome unter der Kombinationstherapie länger als unter Vemurafenib. Für die Symptome Schmerzen, Schlaflosigkeit, Übelkeit/Erbrechen, Appetitverlust und Diarrhö konnte ein statistisch signifikanter Vorteil für Dabrafenib und Trametinib nachgewiesen werden. Die Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen waren dabei bereits beim ersten Erhebungszeitpunkt acht Wochen nach Therapiebeginn ersichtlich und blieben über den gesamten Beobachtungszeitraum stabil. Lediglich für das Symptom Obstipation ergab der Vergleich zwischen den Studienarmen einen Unterschied zugunsten von Vemurafenib, der aber vermutlich auf die unter der Vemurafenib-Therapie auftretenden Diarrhöen zurückzuführen ist und somit eher einen Nachteil der Vergleichstherapie reflektiert.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mit Hilfe der Lebensqualitätsskalen des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens, der visuellen Analogskala des EQ-5D sowie der Melanom-spezifischen Subskala des FACT-M erhoben. Analog zur Operationalisierung der Krankheitssymptomatik erfolgte die Auswertung der Ergebnisse auf Basis von Überlebenszeitanalysen. Dabei zeigte sich, dass die Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung unter der Kombinationstherapie deutlich länger war als unter Vemurafenib. So ergab die Auswertung des **EORTC-QLQ-C30** sowohl für die Globalbeurteilung „allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität" als auch für alle fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) einen statistisch signifikanten Vorteil für Dabrafenib und Trametinib. Die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität erhoben mittels **EQ-5D** war unter der Kombinationstherapie ebenfalls signifikant länger und auch für den **FACT-M**, der speziell zur Erfassung spezifischer mit der Erkrankung assoziierter Probleme entwickelt wurde, konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Kombinationstherapie nachgewiesen werden. Die konsistenten Ergebnisse dreier standardisierter, validierter Fragebögen belegen damit die klare Überlegenheit der Kombinationstherapie in Bezug auf verschiedenste Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Wie bei der Erhebung des Gesamtüberlebens und der Symptome zeigten sich die Wirksamkeitsunterschiede zwischen den beiden Therapien auch bei den Ergebnissen zur Lebensqualität bereits sehr früh nach Behandlungsbeginn und wurden über den gesamten Beobachtungszeitraum beibehalten.

Verträglichkeit

Da die mediane Behandlungsdauer im Dabrafenib-Trametinib-Arm deutlich länger war als im Vemurafenib-Arm (10,0 Monate vs. 6,0 Monate), wurde für alle Operationalisierungen eine Auswertung der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses mit Hilfe von Überlebenszeitanalysen durchgeführt. Wie die Ergebnisse dieser Analysen belegen, war die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE Grad ≥ 3) im Kombinationsarm signifikant länger als im Komparator-Arm. Auch auf Ebene der einzelnen Organsysteme konnte für die SOCs „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes", „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen" sowie „Skelettmuskulatur-, Bindegewebe- und Knochenerkrankungen" jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von Dabrafenib und Trametinib nachgewiesen werden, während sich lediglich für die Systemorganklasse „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums" ein signifikanter Unterschied zuungunsten der Kombination zeigte. Von besonderer Bedeutung ist hierbei der protektive Effekt der Kombinationstherapie in Bezug auf das Auftreten sekundärer kutaner Neoplasien (Plattenepithelkarzinome, Keratoakanthome, sekundäre maligne Melanome)

sowie anderer hyperproliferativer Hautläsionen, die typische Nebenwirkungen der BRAF-Inhibitoren darstellen. Zusammenfassend ergibt sich aus den vorgelegten Daten damit ein geringerer Schaden der Dabrafenib-Trametinib-Therapie gegenüber Vemurafenib.

Zusammenfassung

Wie die vorgelegten Daten belegen, führt die Kombinationstherapie mit Dabrafenib und Trametinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib zu einer Verbesserung des Tumoransprechens, einer verlängerten Ansprechdauer sowie einer klaren Senkung des Progressionsrisikos, was in einer statistisch signifikanten, bislang nicht erreichten erheblichen Verlängerung des Gesamtüberlebens resultiert und mit einer für die Patienten spürbar längeren Stabilisierung der belastenden Krankheitssymptomatik, des allgemeinen Gesundheitszustands sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergeht. Zugleich kommt es unter der Kombinationstherapie zu einer Reduktion unerwünschter Ereignisse, insbesondere sekundärer kutaner Neoplasien, die vermutlich auf eine paradoxe Aktivierung des MAPK-Signalwegs in BRAF-Wildtyp-Zellen zurückzuführen sind. Durch die gleichzeitige Hemmung von BRAF und MEK unter der Kombinationstherapie kann somit die Krankheitsprogression verzögert und das unter der Monotherapie beobachtete Auftreten kutaner Nebenwirkungen vermindert werden. Insgesamt ergibt sich aus den Ergebnissen der randomisierten kontrollierten Studie COMBI-v für Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom ein therapeutisch bedeutender, erheblicher Zusatznutzen der Dabrafenib-Trametinib-Kombination gegenüber Vemurafenib.

4.3.2 Weitere Unterlagen

Wirksamkeit und Sicherheit der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie bei Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom wurden auch in den Studien COMBI-d und BRF113220 im Vergleich zur alleinigen Therapie mit einem BRAF-Inhibitor untersucht. Als Vergleichsintervention diente in beiden Studien Dabrafenib, das wie Vemurafenib den bisherigen Therapiestandard im Indikationsgebiet darstellt. Da diese Studien ebenfalls wichtige Informationen zum klinischen Nutzen des neuen Therapiekonzeptes liefern, sollen die Ergebnisse im Folgenden ergänzend dargestellt werden.

COMBI-d

Die Phase-III-Studie COMBI-d ist eine randomisierte, doppelblinde Multicenterstudie, in der Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationstherapie mit Dabrafenib und Trametinib gegenüber Dabrafenib plus Placebo bei Patienten nicht-resezierbarem (Stadium IIIc) oder metastasiertem (Stadium IV) BRAF-V600E/K-Mutation-positivem Melanom evaluiert wurden (112-114). Die 423 in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden stratifiziert nach LDH-Wert (normal / erhöht) und BRAF-Mutation (V600E / V600K) im Verhältnis 1:1 auf die beiden Behandlungsarme randomisiert, wobei 211 Patienten dem Interventions- und 212 Patienten dem Vergleichsarm zugeteilt wurden. Dabrafenib wurde jeweils in einer Dosierung von 150 mg bid verabreicht, die Dosierung von Trametinib betrug 2 mg qd. Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben, welches anhand der RECIST-Kriterien durch die lokalen Prüfarzte sowie durch einen unabhängigen zentralen Prüfungsausschuss beurteilt wurde. Zu den sekundären Endpunkten gehörten das Gesamtüberleben, die Gesamtansprechrate, die Dauer des Ansprechens sowie die Sicherheit. Die Behandlung erfolgte bis zur Progression, inakzeptabler Toxizität, dem Tod oder dem Rückzug der Einwilligungserklärung. Unter bestimmten Bedingungen konnte die Therapie nach der Progression weiter fortgesetzt werden. Ein Cross-Over in den Kombinationsarm war nicht zulässig.

Mit dem Datenschnitt vom 12. Januar 2015 wurde die finale Auswertung zum Gesamtüberleben durchgeführt (111;115). Dabei zeigte sich eine statistisch signifikante Senkung des Mortalitätsrisikos unter der Kombinationstherapie (HR = 0,71 [0,55-0,92]; p = 0,011). Während zu diesem Zeitpunkt in der Dabrafenib-Gruppe bereits 58% der Patienten verstorben waren, lag der Anteil der Todesfälle in der Dabrafenib-Trametinib-Gruppe bei nur 47%. Das mediane Gesamtüberleben konnte von 18,7 Monaten im Dabrafenib-Arm auf 25,1 Monate im Kombinationsarm verlängert werden (Abbildung 4-37). Der Vorteil der Kombinationstherapie zeigte sich dabei in allen vorab definierten Subgruppen unabhängig vom Alter und Geschlecht der Patienten, dem BRAF-V600-Mutationsstatus sowie verschiedenen Parametern zur Erfassung der Krankheitsschwere wie dem Krankheitsstadium, dem LDH-Wert oder dem ECOG-

Status zu Studienbeginn sowie der Anzahl oder Lokalisation von Metastasen. Die neueste Auswertung bestätigt damit die Ergebnisse der ersten Interimsanalyse, die bereits eine statistisch signifikante Senkung des Mortalitätsrisikos unter der Kombinationstherapie um 37% ergeben hatte (HR = 0,63 [0,42-0,94]; p = 0,023) (113;114).

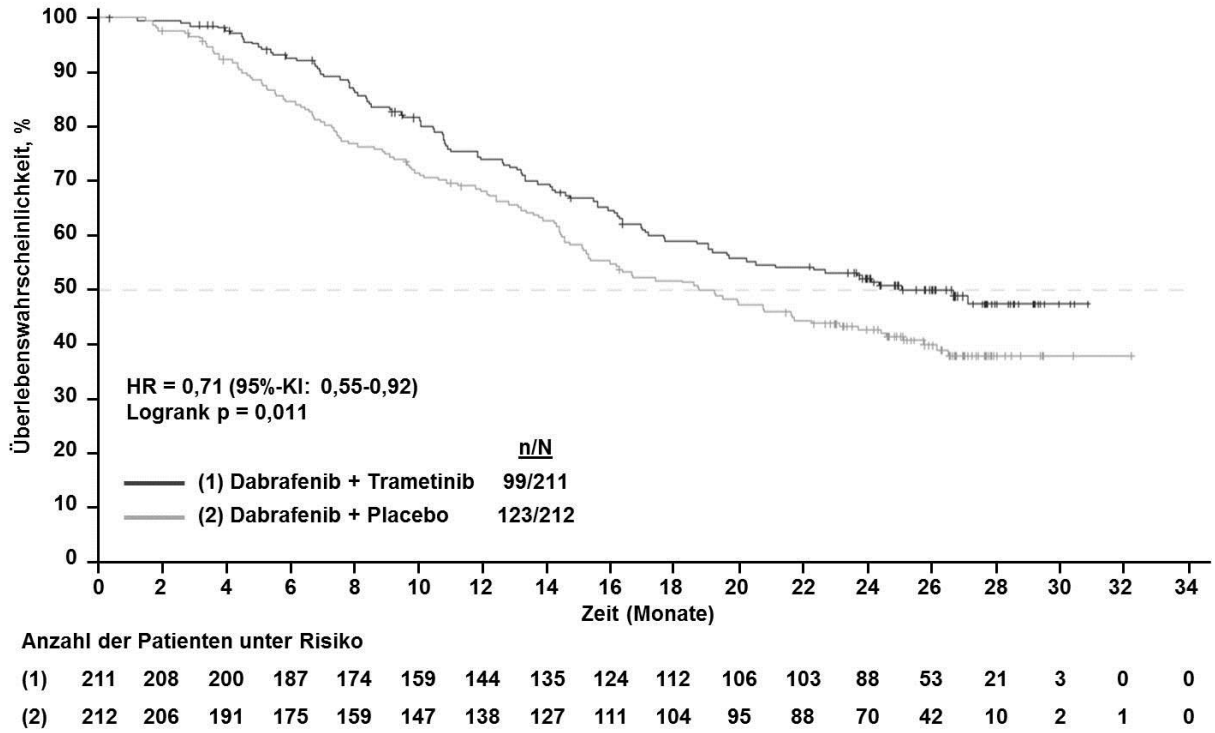


Abbildung 4-37: Gesamtüberleben in der Studie COMBI-d

Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben in der Studie COMBI-d unter der Kombinationstherapie mit Dabrafenib und Trametinib bzw. unter der Monotherapie mit Dabrafenib nach einem medianen Follow-up von 20 Monaten im Dabrafenib-Trametinib-Arm bzw. 16 Monaten im Dabrafenib-Arm. Gezeigt ist die Auswertung des Datenschnitts vom 12. Januar 2015. HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; n/N, Zahl der Ereignisse/ Zahl der Patienten.

Auch das progressionsfreie Überleben konnte unter der Kombinationsbehandlung statistisch signifikant verlängert werden. Während das mediane progressionsfreie Überleben in der Dabrafenib-Kontrollgruppe bei nur 8,8 Monaten lag, stieg es in der Kombinationsgruppe auf 11,0 Monate an (HR = 0,67 [0,53-0,84]; p < 0,001) (111;115). Die Gesamtansprechrate betrug 69% unter der Dabrafenib-Trametinib-Kombination aber nur 53% unter der Dabrafenib-Monotherapie (p = 0,0014). Trotz der längeren Behandlungsdauer unter der Kombination (11,0 Monate im Kombinationsarm vs. 8,0 Monate im Dabrafenib-Arm) war die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse in den beiden Gruppen vergleichbar, in der Kombinationsgruppe wurde jedoch eine Verringerung der typischen kutanen Nebenwirkungen der BRAF-Inhibitor-Therapie beobachtet. So war die Inzidenz kutaner Plattenepithelkarzinome und Keratoakanthome im Kombinationsarm deutlich niedriger als im Vergleichsarm (3% vs. 10%) und auch

andere hyperproliferative Hautveränderungen wie Papillome (2% vs. 22%), Hyperkeratose (7% vs. 35%) und Hand-Fuß-Syndrom (5% vs. 18%) traten unter der Therapie mit Dabrafenib und Trametinib seltener auf. Umgekehrt berichteten Patienten in der Kombinationsgruppe häufiger über Fieber (57% vs. 33%) (111;115). Wie die mit Hilfe des EORTC-QLQ-C30 erhobenen Daten zeigten, war die Verlängerung des Gesamtüberlebens unter der Kombinationstherapie außerdem nicht mit einer Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden (113;116). Im Gegenteil, die Mehrzahl der Lebensqualitätsskalen verbesserten sich unter der Kombination im Vergleich zu Studienbeginn sogar. Für die Globalskala „allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität“ sowie die Symptomskala „Schmerzen“ ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber der Dabrafenib-Monotherapie. Zusammenfassend belegen die Ergebnisse der COMBI-d-Studie gegenüber der alleinigen Dabrafenib-Therapie unter der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie damit eine deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens, eine Verbesserung des Tumoransprechens und der Lebensqualität sowie eine Verminderung proliferierender Hautläsionen bei ansonsten guter Verträglichkeit.

BRF113220

Die Kombinationstherapie aus Dabrafenib und Trametinib wurde bereits im Rahmen der initialen Phase-I/II-Studie BRF113220 bei Patienten mit metastasiertem Melanom und nachgewiesener BRAF-V600E/K-Mutation gegenüber der alleinigen Therapie mit Dabrafenib untersucht (101;102;117). Während Teil A und Teil B der Studie der Evaluation der Pharmakokinetik sowie der Dosisfindung für die Kombinationsbehandlung dienten, wurden in Teil C 162 der eingeschlossenen Patienten in gleichen Verhältnissen auf drei Gruppen verteilt, wobei jeweils 54 Patienten entweder Dabrafenib (150 mg bid) als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib in einer Dosierung von 1 mg qd oder 2 mg qd erhielten. Primäre Studienendpunkte waren die Inzidenz kutaner Plattenepithelkarzinome, progressionsfreies Überleben, Ansprechrate, Dauer des Ansprechens und Sicherheit. Sekundäre Endpunkte umfassten das Gesamtüberleben und Pharmakokinetik. Nach einer Krankheitsprogression konnten Patienten aus dem Dabrafenib-Monotherapiearm zur Kombination mit Trametinib (2 mg qd) wechseln.

Wie der erste Datenschnitt im Mai 2012 zeigte, konnte das progressionsfreie Überleben unter der Kombinationstherapie aus Dabrafenib und Trametinib (2 mg qd) gegenüber Dabrafenib alleine signifikant verlängert werden (HR = 0,39 [0,25-0,62]; p < 0,0001) (101;102). Das mediane progressionsfreie Überleben unter der Kombination betrug 9,4 Monate, wohingegen es unter der Dabrafenib-Monotherapie bei 5,8 Monaten lag. Die Ansprechrate betrug 76% für die Kombinationstherapie, aber nur 54% für Dabrafenib (p = 0,0264) und auch die Dauer des Ansprechens war mit 10,5 Monaten unter der Kombination nahezu doppelt so lange wie unter

Dabrafenib (5,6 Monate). Obwohl die Studie aufgrund der geringeren Patientenzahl und des nach der Krankheitsprogression erlaubten Cross-overs nicht primär auf den langfristigen Vergleich von Überlebensparametern zwischen dem Kombinationsarm und dem Dabrafenib-Arm ausgerichtet war, zeichnete sich zudem ein deutlicher Trend bezüglich eines reduzierten Mortalitätsrisikos unter der Dabrafenib-Trametinib-Therapie ab (101;102). Tatsächlich konnte das mediane Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des Datenschnitts im Januar 2014 von 20,2 Monaten in der Dabrafenib-Gruppe auf 25,0 Monate in der Kombinationsgruppe verlängert werden (HR = 0,79 [0,49-1,27]; p = 0,3341) (103). Nach 36 Monaten lag die Überlebenswahrscheinlichkeit bei 38% im Kombinationsarm im Vergleich zu 31% im Dabrafenib-Arm (118). Auch hier wurde trotz der erheblich längeren Expositionszeit unter der Kombinationstherapie (16,15 Monate in der Kombinations-Gruppe vs. 7,06 Monate in der Dabrafenib-Gruppe) eine deutlich reduzierte Inzidenz sekundärer kutaner Neoplasien bei ansonsten adäquater Verträglichkeit beobachtet (103). So traten kutane Plattenepithelkarzinome und Keratoakanthome nur bei 7% der Patienten im Kombinationsarm aber bei 17% der Patienten im Komparator-Arm auf. Zusammenfassend unterstützen die Ergebnisse der BRF113220-Studie ebenfalls die Überlegenheit der Kombinationstherapie in Bezug auf ein verlängertes Gesamtüberleben, eine bessere Krankheitskontrolle sowie die Verminderung von kutanen Zweittumoren gegenüber der BRAF-Inhibitor-Monotherapie.

Zusammenfassung

Neben der COMBI-v-Studie bestätigen somit auch die Studien COMBI-d und BRF113220 die Wirksamkeit des therapeutischen Konzeptes einer gleichzeigen Hemmung von BRAF und MEK unter der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie, das auf eine Verzögerung der Resistenzentwicklung sowie die Verhinderung der paradoxen MAPK-Aktivierung in BRAF-Wildtyp-Zellen abzielt (119). Wie die Ergebnisse aller drei Studien zeigen, resultiert dies auf klinischer Ebene sowohl in einer gegenüber der BRAF-Inhibitor-Monotherapie eindrucksvollen Verlängerung des Gesamtüberlebens auf über zwei Jahre als auch in einer Verringerung sekundärer kutaner Neoplasien sowie anderer hyperproliferativer Hautläsionen, die als typische kutane Nebenwirkungen der BRAF-Inhibitoren auftreten. Insgesamt wird der medizinische Nutzen des neuen Therapieansatzes somit durch konsistente Ergebnisse aus drei randomisierten kontrollierten Studien mit über 1.200 Patienten belegt und die Kombinationsbehandlung mit Dabrafenib und Trametinib demzufolge als neuer klinischer Standard im Indikationsgebiet etabliert (119-121).

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-45: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-46: 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 4-47: 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 4-48: 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 4-49: 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.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-50: 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 4-51: 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 4-52: 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 4-53: 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 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf der großen, multizentrischen Phase-III-Studie COMBI-v, in der Wirksamkeit und Sicherheit der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib bei Patienten mit nicht-resezierbarem (Stadium IIIc) oder metastasiertem (Stadium IV) BRAF-V600E/K-Mutation-positivem Melanom untersucht wurde. Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch die geforderte systematische Recherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane-Library bestätigt (siehe Abschnitt 4.3.1.1.2). Auch die Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund sowie über das ICTRP Search Portal ergab keine weiteren laufenden oder abgeschlossenen RCTs mit der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet (siehe Abschnitt 4.3.1.1.3).

Evidenzstufe

Bei der COMBI-v-Studie handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Vergleichsstudie, die somit dem höchsten Evidenzgrad entspricht (Evidenzstufe Ib). Da sie die höchste Ergebnissicherheit aufweisen, sollen – sofern verfügbar – vorzugsweise randomisierte kontrollierte Studien in die Nutzenbewertung einbezogen werden (4).

Studienqualität

Insgesamt weist die COMBI-v-Studie eine hohe Ergebnissicherheit auf. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz war adäquat, die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt und es lagen weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor. Aufgrund des Einsatzes von drei verschiedenen Medikamenten 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;76-78). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist daher als „niedrig“ und die Studienqualität als „hoch“ einzustufen.

Validität der Endpunkte

Wie ausführlich in Abschnitt 4.2.5.2 diskutiert, sind alle in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten Endpunkte in den herangezogenen Operationalisierungen unmittelbar patientenrelevant und die Erfassung der entsprechenden Zielgrößen erfolgte mit Hilfe validierter Erhebungsinstrumente bzw. standardisierter Messverfahren. Da die Mehrzahl der untersuchten Endpunkte auf klar definierten, objektiv erfassbaren Parametern beruhen, die nicht von der subjektiven Beurteilung des Prüfers oder des Patienten beeinflusst werden, ist außerdem trotz der fehlenden Verblindung von einer unverzerrten, validen Erhebung auszugehen. Lediglich bei der Erfassung patientenberichteter Zielgrößen kann eine eventuelle Verzerrung der Ergebnisse durch das offene Studiendesign nicht ausgeschlossen werden und wird deshalb bei der Diskussion endpunktspezifischer Verzerrungsaspekte gesondert berücksichtigt (siehe unten). Insgesamt ist die Validität der herangezogenen Endpunkte somit als „hoch“ einzustufen.

Weitere endpunktspezifische Aspekte

Neben allgemeinen, endpunktübergreifenden Aspekten können auch endpunktspezifische Unsicherheiten zur Einschränkung der Ergebnissicherheit führen. Für die abschließende Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurde deshalb zusätzlich das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene berücksichtigt. Da ein niedriges Verzerrungspotenzial keine Herabstufung der Ergebnissicherheit bedingt, werden im Folgenden ausschließlich Endpunkte betrachtet, bei denen das Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft wurde:

Gesamtüberleben

Aufgrund des größeren Anteils an Patienten im Vergleichsarm, die nach einer vorzeitigen Beendigung der Studientherapie eine überlebensverlängernde Folgetherapie erhielten bzw. nach dem ersten Datenschnitt in den Kombinationsarm wechselten, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als „hoch“ bewertet. Da sich eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse aber zuungunsten der Kombinationstherapie auswirkt und somit eher eine Unterschätzung des Überlebensvorteils durch Dabrafenib und Trametinib bewirkt (74), führt dies – in Übereinstimmung mit der Vorgehensweise des IQWiG (46) – jedoch nicht zur Herabstufung der Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt. Im Gegenteil, nach den Angaben im IQWiG-Methodenpapier kann „eine eindeutige Richtung eines vorhandenen Verzerrungspotenzials (sogar) eine Erhöhung der Sicherheit begründen“ (4).

Krankheitssymptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität

Bei der Erhebung subjektiv erfasster Zielgrößen wie der Krankheitssymptome und der Lebensqualität kann ein relevantes Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Studiendesigns nicht ausgeschlossen werden. Allerdings korrelieren sowohl Richtung als auch Größe der

beobachteten Effekte mit denen objektiv erfasster Zielgrößen wie dem Tumoransprechen, dem progressionsfreien Überleben und dem Auftreten unerwünschter Ereignisse, die wiederum in direktem Zusammenhang mit der belastenden Symptomatik und der Einschränkung der Lebensqualität stehen. Unter Berücksichtigung der hohen Konsistenz der Ergebnisse sowie der Größe der beobachteten Effekte ist die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens für die Endpunkte „Krankheitssymptomatik“ und „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ auf Grundlage der erbrachten Nachweise somit ebenfalls mit hoher Ergebnissicherheit möglich.

Verträglichkeit

Da die mediane Behandlungsdauer zum Zeitpunkt der Interimsanalyse im Dabrafenib-Trametinib-Arm deutlich über der im Vemurafenib-Arm lag, ist eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ ebenfalls nicht auszuschließen. Allerdings führt dies nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt. So war die Überlegenheit der Kombination trotz der längeren Expositionszeit im Dabrafenib-Trametinib-Arm für die Operationalisierungen „Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)“, „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“, „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen“ und „Skelettmuskulatur-, Bindegewebe- und Knochenerkrankungen“ bereits bei Vergleich der naiven Proportionen ersichtlich. Wegen der eindeutigen Richtung des Verzerrungspotenzials zuungunsten der Kombination kann daher ausgeschlossen werden, dass der beobachtete Effekt alleine aus einer Verzerrung der Ergebnisse durch die unterschiedlichen Beobachtungszeiten oder einer möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen im Rahmen der Time-to-Event-Analysen resultiert. Gemäß der Vorgehensweise des IQWiG wird die Ergebnissicherheit für diese Operationalisierungen deshalb nicht herabgestuft (27). Für alle weiteren Operationalisierungen des Endpunktes ist dagegen wegen der differierenden Beobachtungszeiten sowie einer möglichen Verzerrung der Hazard Ratios durch informative Zensierungen von einer reduzierten Aussagesicherheit auszugehen.

Fazit

Unter Berücksichtigung der hohen Evidenzstufe und der guten Studienqualität sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte ist die Aussagekraft der Nachweise zur Abschätzung des Zusatznutzens der Dabrafenib-Trametinib-Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet als „hoch“ einzuschätzen. Weitere endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit führen würden, liegen nicht vor. Lediglich bei einigen wenigen Operationalisierungen des Endpunktes „Verträglichkeit“ muss von einer reduzierten Aussagesicherheit ausgegangen werden. Insgesamt ist eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens auf Grundlage der erbrachten Nachweise deshalb für alle betrachteten Endpunkte mit hoher Ergebnissicherheit möglich.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Standardtherapie für Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom bestand bislang in der Monotherapie mit einem der beiden BRAF-Inhibitoren Vemurafenib oder Dabrafenib (8;122). Gegenüber der Chemotherapie mit Dacarbazin führen diese zu einer deutlichen Steigerung der Remissionsraten sowie einer Verbesserung des progressionsfreien Überlebens bzw. des Gesamtüberlebens (54;57;123). Allerdings kommt es durch die Entwicklung von Therapieresistenzen in der Regel zur erneuten Krankheitsprogression (120;124), so dass das mediane progressionsfreie Überleben auch unter der zielgerichteten Therapie mit einem BRAF-Inhibitor bei lediglich 6 bis 7 Monaten liegt (123;125). Mechanistisch beruht die Resistenzentwicklung in den meisten Fällen auf einer Reaktivierung des MAPK-Signalwegs (126-128). Darüber hinaus ist die Behandlung mit BRAF-Inhibitoren mit dem vermehrten Auftreten sekundärer kutaner Neoplasien assoziiert (53), die vermutlich auf eine paradoxe Aktivierung des MAPK-Signalwegs in BRAF-Wildtyp-Zellen zurückzuführen sind (95-98). Mit der Einführung der Dabrafenib-Trametinib-

Kombinationstherapie steht nun erstmals eine Therapieoption zur Verfügung, die durch die gleichzeitige Hemmung von BRAF und MEK die Resistenzentwicklung und damit die Tumorprogression verzögern und die Aktivierung des Signalwegs in gesunden Zellen verhindern kann (99;100;129;130). Auf klinischer Ebene führt dies zu einer eindrucksvollen Verlängerung der medianen Überlebenszeit auf über zwei Jahre sowie einer weitgehenden Vermeidung von kutanen Zweittumoren (73;75;103;111).

Die Nutzenbewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten Studie COMBI-v, in der Wirksamkeit und Sicherheit der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib bei Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom evaluiert wurden. Wie bereits in Abschnitt 4.4.1 dargestellt, ist die Aussagekraft der Nachweise aufgrund der hohen Evidenzstufe der Studie (Evidenzstufe Ib), der guten Studienqualität sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte als „hoch“ einzuschätzen. Weitere endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit führen würden, liegen nicht vor. Eine valide Beurteilung des Zusatznutzens ist deshalb für alle untersuchten Endpunkte mit hoher Ergebnissicherheit möglich. Darüber hinaus können die Ergebnisse uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da überwiegend Patienten kaukasischer/europäischer Abstammung eingeschlossen wurden und davon auszugehen ist, dass die medizinischen Versorgungsstandards der Länder, in denen über 90% der Patienten behandelt wurden (Europa, USA, Kanada, Australien, Neuseeland), mit denen in Deutschland vergleichbar sind.

Der therapeutische Nutzen des neuen Therapiekonzeptes wird außerdem durch die Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studien COMBI-d und BRF113220 bestätigt, in denen ebenfalls Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationstherapie im vorliegenden Indikationsgebiet gegenüber dem bisherigen Therapiestandard, der Monotherapie mit einem BRAF-Inhibitor, untersucht wurden (siehe Abschnitt 4.3.2). Als Komparator diente jedoch nicht Vemurafenib, das der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Nutzenbewertung festgesetzt hat, sondern Dabrafenib. Nichtsdestotrotz unterstützen die beiden Studien die Aussagen zum Zusatznutzen von Dabrafenib und Trametinib durch den Nachweis konsistenter Ergebnisse in Bezug auf die gegenüber der Monotherapie erreichte erhebliche Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie die deutliche Verminderung der typischen kutanen Nebenwirkungen der BRAF-Inhibitoren unter der Kombinationstherapie.

Insgesamt begründet sich der Zusatznutzen der Dabrafenib-Trametinib-Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib im Hinblick auf die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit (therapiebedingte Morbidität) auf Grundlage der erbrachten Nachweise dabei wie folgt (Tabelle 4-54):

Mortalität

Wie die Ergebnisse der COMBI-v-Studie belegen, kann unter der Kombinationstherapie mit Dabrafenib und Trametinib im Vergleich zu Vemurafenib eine erhebliche **Verbesserung des Gesamtüberlebens** erreicht werden. Bereits bei der Interimsanalyse am 17. April 2014 zeigte sich unter der Kombination eine statistisch signifikante Senkung des Mortalitätsrisikos um 31% (HR = 0,69 [0,53-0,89]; p = 0,005). Die Nachhaltigkeit des Therapieeffekts wird durch die Ergebnisse des zweiten Datenschnitts vom 13. März 2015 bestätigt, der ebenfalls einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil für Patienten unter der Kombinationstherapie ergab (HR = 0,66 [0,53-0,81]; p < 0,001). Während bei der Interimsanalyse aufgrund der geringen Zahl der Ereignisse im Kombinationsarm noch keine Aussagen zum medianen Gesamtüberleben bzw. zu dessen Verlängerung unter Dabrafenib und Trametinib getroffen werden konnten, zeigte sich zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts eine beeindruckende Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 7,6 Monate von 18,0 Monaten im Vemurafenib-Arm auf 25,6 Monate im Kombinationsarm. Dieses Ergebnis ist umso bemerkenswerter, als die mediane Überlebenszeit im Vemurafenib-Arm aufgrund des vermehrten Einsatzes überlebensverlängernder Folgetherapien sowie des nach der Interimsanalyse erlaubten Therapiewechsels zur Dabrafenib-Trametinib-Kombination durch die Auswertung nach dem ITT-Prinzip eher überschätzt wird und der wahre Therapieeffekt der Kombination vermutlich noch größer ist. Tatsächlich lag die mediane Überlebenszeit unter der Vemurafenib-Therapie in früheren Studien im Anwendungsgebiet lediglich zwischen 12,0 und 15,9 Monaten (58;59;123).

Wie die vorgelegten Daten zeigen, wird unter der Kombinationstherapie somit eine im vorliegenden Anwendungsgebiet bislang nicht erreichte erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer auf über zwei Jahre erzielt. Gemäß den Vorgaben der AM-NutzenV ist der Zusatznutzen von Dabrafenib und Trametinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib in der Nutzendimension „Mortalität“ deshalb als **erheblich** einzustufen.

Morbidität

Darüber hinaus belegen die Ergebnisse der COMBI-v-Studie für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom unter der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie eine **langfristige Stabilisierung des Krankheitsgeschehens**. So verlängerte sich das mediane progressionsfreie Überleben von 7,3 Monaten im Vemurafenib-Arm auf 11,4 Monate im Kombinationsarm, was einer signifikanten Senkung des Mortalitäts- bzw. Progressionsrisikos um 44% entspricht (HR = 0,56 [0,46-0,69]; p < 0,001). Die Gesamtansprechrate betrug 64% für die Kombinationstherapie, aber nur 51% für Vemurafenib (p = 0,0005). Auch die Dauer des Ansprechens war mit 13,8 Monaten im Kombinationsarm nahezu doppelt so lange wie im Vemurafenib-Arm (7,5 Monate) und bestätigt damit die Nachhaltigkeit der erzielten Remissionen.

Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie konnte unter der Kombinationstherapie außerdem eine schnelle und lang andauernde **Kontrolle der belastenden Krankheitssymptomatik** nachgewiesen werden. Die Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung war für die Mehrzahl der mit Hilfe des EORTC-QLQ-C30 erhobenen Symptome unter der Kombinationstherapie länger als unter Vemurafenib. Für die Symptome Schmerzen, Schlaflosigkeit, Übelkeit/Erbrechen, Appetitverlust und Diarrhö war der Vorteil der Dabrafenib-Trametinib-Therapie statistisch signifikant. Die Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen waren dabei bereits beim ersten Erhebungszeitpunkt acht Wochen nach Therapiebeginn ersichtlich und blieben über den gesamten Beobachtungszeitraum stabil. Dagegen ergab sich lediglich für das Symptom Obstipation ein Unterschied zugunsten von Vemurafenib, der aber vermutlich auf die unter der Vemurafenib-Therapie auftretenden Diarrhöen zurückzuführen ist und somit eher einen Nachteil der Vergleichstherapie reflektiert.

Wie bereits ausführlich in Abschnitt 4.2.5.2 diskutiert, stellen die vielfältigen Symptome der Erkrankung und insbesondere die mit der Progression verbundene Verschlechterung der Symptomatik eine für die Patienten bedeutende Krankheitslast dar, die zu einer gravierenden Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität führt (8;23;131). Mit der Verzögerung der Progression und der Stabilisierung der Krankheitssymptomatik kommt es somit zu einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung. Darüber hinaus ist die anhaltende Reduktion der Tumorlast und die verzögerte Tumorprogression nicht nur durch die Verbesserung der Krankheitssymptome, sondern auch durch die Wahrnehmung einer längerfristigen Krankheitskontrolle sowie den Abstand von einer lebensbedrohlichen Situation für die Patienten als spürbare Verbesserung der Erkrankung erfahrbar. Nach den Kriterien der AM-NutzenV und der Bewertungspraxis des G-BA (132;133) sowie unter Berücksichtigung der Größe der beobachteten Effekte ergibt sich somit in der Nutzenkategorie „Morbidität“ ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Dabrafenib und Trametinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit Hilfe standardisierter, validierter Fragebögen ergab außerdem, dass die Verzögerung der Krankheitsprogression und die dadurch bedingte Symptomkontrolle sowie die Verringerung von Nebenwirkungen zu einem für die Patientinnen und Patienten **spürbar längeren Erhalt der Lebensqualität** führt. So zeigte sich bei der Auswertung des EORTC-QLQ-C30 auf Basis der Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung sowohl für die Globalbeurteilung „allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität“ als auch für alle fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) ein statis-

tisch signifikanter Vorteil für Dabrafenib und Trametinib. Auch bei der visuellen Analogskala des EQ-5D sowie der Melanom-spezifischen Subskala des FACT-M, über die spezifische mit der Erkrankung assoziierte Probleme erfasst werden, wurde eine Verschlechterung des jeweiligen Scores unter der Kombinationstherapie signifikant später beobachtet als unter Vemurafenib. Wie bei der Erhebung des Gesamtüberlebens und der Symptomatik zeigten sich die Wirksamkeitsunterschiede zwischen den beiden Therapien auch bei den Ergebnissen zur Lebensqualität bereits sehr früh nach Behandlungsbeginn und wurden über den gesamten Beobachtungszeitraum beibehalten.

Insgesamt zeichnet sich die Dabrafenib-Trametinib-Therapie im Vergleich zu Vemurafenib somit durch positive Effekte hinsichtlich verschiedenster Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des allgemeinen Gesundheitszustandes aus. Die Vorteile der Kombinationstherapie in der Nutzendimension „Lebensqualität“ unterstützen damit die Ergebnisse zu den Morbiditätsendpunkten und bestätigen die für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung unter Dabrafenib und Trametinib. Dies ist insbesondere deshalb von Bedeutung, da einem Erhalt der Lebensqualität in der palliativen Therapiesituation, in der gewöhnlich keine Heilung mehr zu erwarten ist, ein hoher Stellenwert beigemessen wird (133;134). Entsprechend den Kriterien der AM-NutzenV sowie der Bewertungspraxis des G-BA (132) ergibt sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib deshalb auch im Hinblick auf die Nutzenkategorie „Lebensqualität“ ein **beträchtlicher Zusatznutzen** der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie.

Verträglichkeit

Wie die Ergebnisse der COMBI-v-Studie zeigen, ist die Behandlung mit Dabrafenib und Trametinib im Vergleich zu Vemurafenib außerdem mit einer **relevanten Vermeidung von teilweise gravierenden Nebenwirkungen** assoziiert. So war die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses (CTCAE Grad ≥ 3) im Kombinationsarm signifikant länger als im Komparator-Arm (HR = 0,645 [0,53-0,78]; $p < 0,0001$). Auch auf Ebene der einzelnen Organsysteme konnte für die SOCs „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“, „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen“ und „Skelettmuskulatur-, Bindegewebe- und Knochenerkrankungen“ jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Kombinationstherapie nachgewiesen werden. Dagegen zeigte sich lediglich für die Systemorganklasse „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ ein signifikanter Unterschied zuungunsten der Dabrafenib-Trametinib-Therapie. Für die Operationalisierungen „Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad $\geq$ 3)“, „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“, „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen“ und „Skelettmuskulatur-, Bindegewebe- und Knochenerkrankungen“

war die Überlegenheit der Kombination dabei trotz der erheblich längeren Expositionszeit im Dabrafenib-Trametinib-Arm bereits bei Vergleich der naiven Proportionen ersichtlich. Insgesamt belegen die vorgelegten Daten damit einen geringeren Schaden der Kombinationstherapie im Vergleich zu Vemurafenib.

Von besonderer Bedeutung ist hierbei die protektive Wirkung der Kombinationstherapie gegenüber der Entwicklung sekundärer Hauttumoren wie kutaner Plattenepithelkarzinome oder Keratoakanthome (abgebildet über den SOC-Begriff „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen"), die als Klasseneffekt der BRAF-Inhibitoren auftreten. So sieht die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) die Entstehung von Zweitneoplasien als eine zwar nicht lebensbedrohliche, aber doch beunruhigende Nebenwirkung der BRAF-Inhibitoren an (122) und auch die EMA betont, dass sowohl das Risiko als auch das tatsächliche Auftreten von Plattenepithelkarzinomen eine bedeutende Zusatzbelastung für die Patienten darstellt (74). In Übereinstimmung damit wurden diese Ereignisse bei 60 der insgesamt 68 Patienten (88%), bei denen mindestens ein Plattenepithelkarzinom oder Keratoakanthom beobachtet wurde, als schwerwiegend eingestuft (72). Auch die Vermeidung anderer kutaner Nebenwirkungen der BRAF-Inhibitoren unter der Kombinationstherapie stellt eine für die Patienten bedeutsame Verbesserung des therapeutischen Nutzens dar. Beispielsweise können die mit der Vemurafenib-Therapie assoziierten phototoxischen Reaktionen oder das Auftreten eines Hand-Fuß-Syndroms für den Patienten potenziell sehr belastende Ereignisse sein (49;53;94;135). Zusammenfassend wird unter der Kombinationsbehandlung im Vergleich zu Vemurafenib somit eine relevante Vermeidung schwerer/schwerwiegender Nebenwirkungen sowie eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen erreicht. Der größere Schaden geringen Ausmaßes bezüglich einer einzelnen Systemorganklasse (Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums) wird dabei durch den geringeren Schaden beträchtlichen Ausmaßes hinsichtlich der anderen Schadensendpunkte mehr als aufgewogen. Entsprechend den Vorgaben der AM-NutzenV ist daher insgesamt in der Kategorie „Verträglichkeit" ebenfalls die Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gerechtfertigt.

Fazit

Der Zusatznutzen der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie gegenüber Vemurafenib bei Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom ergibt sich aus der statistisch signifikanten, bedeutsamen Verlängerung des Gesamtüberlebens, der Verzögerung der Krankheitsprogression, der Erhöhung der Remissionsraten, der Stabilisierung der belastenden Krankheitssymptomatik, der Verminderung von unter anderem schweren Nebenwirkungen sowie dem längerfristigen Erhalt des allgemeinen Gesund-

heitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. In der Gesamtschau verbleiben also ausschließlich positive Effekte, wobei eine „nachhaltige, bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens“ im Sinne der AM-NutzenV erzielt wird, insbesondere eine „erheblichen Verlängerung der Lebensdauer“, eine für die Patientinnen und Patienten „spürbare Linderung der Erkrankung“, eine „relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen“ sowie eine „bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen“. Dabei ist insbesondere die Tatsache, dass die Verlängerung der Überlebenszeit nicht mit Einbußen in der Lebensqualität erkauft, sondern sogar mit einer verzögerten Verschlechterung von Lebensqualitätsparametern verbunden ist, von hohem patientenrelevantem Nutzen. So stellt auch der G-BA fest, dass in der Palliativsituation im vorliegenden Anwendungsgebiet neben einer Überlebensverlängerung und der Vermeidung von Nebenwirkungen Symptomkontrolle und Lebensqualität für die Patientinnen und Patienten von herausragender Bedeutung sind (136). Nach den Vorgaben der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Effektstärken, der einheitlichen Effektrichtung, des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung ist der Zusatznutzen der Dabrafenib-Trametinib-Kombination damit für alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet mit hoher Aussagesicherheit als **erheblich** einzustufen.

Tabelle 4-54: Ausmaß des Zusatznutzens: Dabrafenib plus Trametinib vs. Vemurafenib

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Dabrafenib plus Trametinib vs. Vemurafenib** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit***	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität		
Gesamtüberleben	1. Datenschnitt (17.04.2014): Median: n. e. vs. 17,2 Monate HR: 0,69 [0,53 – 0,89] p = 0,005 2. Datenschnitt (13.03.2015): Median: 25,6 vs. 18,0 Monate HR: 0,66 [0,53 – 0,81] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch†	**Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich**

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Dabrafenib plus Trametinib vs. Vemurafenib** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit***	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben	Median: 11,4 vs. 7,3 Monate HR: 0,56 [0,46 – 0,69] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Tumoransprechen		**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Gesamtansprechrate	64% vs. 51% RR: 1,25 [1,10 – 1,42] p = 0,0006	
Dauer des Ansprechens	Median: 13,8 vs. 7,5 Monate Wahrscheinlichkeit: hoch	
Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung‡		
Fatigue	Median: 5,3 vs. 3,7 Monate HR: 0,85 [0,71 – 1,03] p = 0,1043	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Übelkeit/Erbrechen	Median: 15,6 vs. 9,3 Monate HR: 0,78 [0,62 – 0,99] p = 0,0393	
Schmerzen	Median: 13,6 vs. 5,8 Monate HR: 0,61 [0,49 – 0,76] p < 0,0001	
Dyspnoe	Median: n. e. HR: 0,84 [0,65 – 1,08] p = 0,1786	
Schlaflosigkeit	Median: n.e. vs. 8,3 Monate HR: 0,52 [0,40 – 0,67] p < 0,0001	
Appetitverlust	Median: n.e. vs. 9,2 Monate HR: 0,48 [0,37 – 0,62] p < 0,0001	
Obstipation	Median: n. e. HR: 1,41 [1,05 – 1,90] p = 0,0233	

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Dabrafenib plus Trametinib vs. Vemurafenib** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit**[*]	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Diarrhö	Median: 18,5 vs. 5,55 Monate HR: 0,51 [0,40 – 0,64] p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: hoch[**]	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung[‡]		
Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität	Median: 11,1 vs. 5,6 Monate HR: 0,64 [0,51 – 0,79] p < 0,0001	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Körperliche Funktion	Median: 15,2 vs. 7,4 Monate HR: 0,66 [0,53 – 0,83] p = 0,0005	
Rollenfunktion	Median: 9,2 vs. 5,55 Monate HR: 0,69 [0,56 – 0,85] p = 0,0006	
Emotionale Funktion	Median: n. e. vs. 13,3 Monate HR: 0,70 [0,54 – 0,91] p = 0,0080	
Kognitive Funktion	Median: 9,4 vs. 7,4 Monate HR: 0,77 [0,62 – 0,96] p = 0,0204	
Soziale Funktion	Median: 12,3 vs. 5,55 Monate HR: 0,59 [0,47 – 0,73] p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: hoch[**]	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) – Zeit bis zur Verschlechterung[§]		
VAS Score	Median: 11,4 vs. 5,55 Monate HR: 0,63 [0,50 – 0,78] p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: hoch[**]	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M) – Zeit bis zur Verschlechterung[$]		
Melanoma Subscale	Median: n. e. vs. 7,4 Monate HR: 0,665 [0,53 – 0,84] p = 0,0005 Wahrscheinlichkeit: hoch[**]	**Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich**

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Dabrafenib plus Trametinib vs. Vemurafenib** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit***	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Verträglichkeit		
Unerwünschte Ereignisse – Zeit bis zum (ersten) Ereignis		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)	Median: 10,1 vs. 2,7 Monate HR: 0,645 [0,53 – 0,78] p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: hoch£	**Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Median: n. e. HR: 1,03 [0,80 – 1,32] p = 0,8189	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse	Median: n. e. HR: 1,01 [0,66 – 1,55] p = 0,9572	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SOCs) – Zeit bis zum (ersten) Ereignis		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Median: 1,0 vs. 1,3 Monate HR: 1,17 [0,98 – 1,39] p = 0,0754	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Median: 2,5 vs. 1,4 Monate HR: 0,84 [0,70 – 1,00] p = 0,0526	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Median: 3,6 vs. 0,3 Monate HR: 0,29 [0,24 – 0,35] p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: hoch£	**Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich**
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	Median: n.e. HR: 0,17 [0,12 – 0,24] p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: hoch£	**Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich**
Erkrankungen des Nervensystems	Median: 10,1 vs. 14,4 Monate HR: 1,09 [0,88 – 1,35] p = 0,4254	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebe- und Knochenerkrankungen	Median: 10,0 vs. 1,0 Monate HR: 0,48 [0,40 – 0,59] p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: hoch£	**Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich**

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Dabrafenib plus Trametinib vs. Vemurafenib** **Effektschätzer [95%-KI]** **p-Wert** **Wahrscheinlichkeit***	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Ernährungs- und Stoffwechselstörungen	Median: n. e. HR: 0,88 [0,67 – 1,15] p = 0,3424	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Augenerkrankungen	Median: n. e. HR: 0,82 [0,60 – 1,13] p = 0,2281	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Gefäßerkrankungen	Median: n. e. HR: 1,27 [0,98 – 1,64] p = 0,0687	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Herzerkrankungen	Median: n. e. HR: 0,91 [0,59 – 1,41] p = 0,6749	Größerer/geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Median: n. e. HR: 1,36 [1,04 – 1,78] p = 0,0229 Wahrscheinlichkeit: niedrig	**Größerer Schaden, Ausmaß: gering**

* Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen

† Einstufung der Ergebnissicherheit als „hoch“, da sich eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch den größeren Anteil an Patienten im Vergleichsarm, die überlebensverlängernde Folgetherapie erhielten bzw. nach dem ersten Datenschnitt in den Dabrafenib-Trametinib-Arm wechselten, zuungunsten der Kombinationstherapie auswirkt (siehe Abschnitt 4.4.1)

‡ eine Verminderung des Scores um mindestens 10 Punkte wurde als Verschlechterung angesehen

** Einstufung der Ergebnissicherheit als „hoch“, da sowohl Richtung als auch Größe der beobachteten Effekte mit denen objektiv erfasster Zielgrößen wie dem progressionsfreie Überleben, dem Tumoransprechen und dem Auftreten unerwünschter Ereignisse korrelieren, die wiederum in direktem Zusammenhang mit der belastenden Krankheitssymptomatik und der Verschlechterung der Lebensqualität stehen (siehe Abschnitt 4.4.1)

§ eine Verminderung des Scores um mindestens 7 Punkte wurde als Verschlechterung angesehen

$ eine Verminderung des Scores um mindestens 4 Punkte wurde als Verschlechterung angesehen

£ Einstufung der Ergebnissicherheit als „hoch“, da sich trotz der längeren Beobachtungsdauer im Dabrafenib-Trametinib-Arm bereits bei Vergleich der naiven Proportionen ein signifikanter Unterschied zugunsten der Kombination für die Operationalisierungen „Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)“ (RR = 0,83 [0,73-0,94]), „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ (RR = 0,69 [0,63-0,76]), „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen“ (RR = 0,23 [0,16-0,32]) und „Skelettmuskulatur-, Bindegewebe- und Knochenerkrankungen“ (RR = 0,71 [0,63-0,80]) zeigt (siehe Abschnitt 4.4.1)

Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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; FACT-M, Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht; RR, Risk Ratio; SOC, System Organ Class; VAS, Visuelle Analogskala

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-55: 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	Erheblich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[16],

[16] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*

Molenberghs 2010[17]). 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[18]) 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[19]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht zutreffend.

[17] *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.*
[18] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[19] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

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).

COMBI-v (MEK116513)

Registereinträge:

- ClinicalTrials.gov: NCT01597908
- PharmNet.Bund: EudraCT 2011-006088-23
- EU Clinical Trials Register: EudraCT 2011-006088-23
- ICTRP Search Portal: NCT01597908

Studienberichte:

- GlaxoSmithKline. MEK116513: 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. Clinical Study Report. 2015 Jan 15.
- Novartis Pharma GmbH. MEK116513: 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. Zusatzanalysen.

Publikationen:

- Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. N Engl J Med. 2015;372(1):30-9.

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 Tafinlar. Stand: August 2015.

(2) Gemeinsamer Bundesausschuss. Beratungsanforderung 2013-B-009, Trametinib zur Behandlung des BRAF-V600-Mutation-positiven Melanoms. Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. 2014 Apr 28.

(3) Roche Pharma AG. Fachinformation Zelboraf. Stand: April 2015.

(4) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. Version 4.2. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf. 2015 Apr 22.

(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. J Med Libr Assoc. 2006;94(4):451-5.

(6) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Rapid Report: Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf. 2011 Nov 21.

(7) Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009;45(2):228-47.

(8) Leitlinienprogramm Onkologie. Malignes Melanom. S3-Leitlinie "Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms". Langversion 1.1. Verfügbar unter: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024l_S3_Melanom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2013-02.pdf. 2013 Feb.

(9) Siu TL, Huang S. Cerebral metastases from malignant melanoma: current treatment strategies, advances in novel therapeutics and future directions. Cancers (Basel). 2010;2(2):364-75.

(10) Steinbach J, Vordermark D, Gutzmer R. ZNS-Metastasen - eine interdisziplinäre Herausforderung. Oncology Research and Treatment. 2013;36(suppl 4)(Suppl. 4):2-6.

(11) Kasparian NA, McLoone JK, Butow PN. Psychological responses and coping strategies among patients with malignant melanoma: a systematic review of the literature. Arch Dermatol. 2009;145(12):1415-27.

(12) Sigurdardottir V, Bolund C, Brandberg Y, Sullivan M. The impact of generalized malignant melanoma on quality of life evaluated by the EORTC questionnaire technique. Qual Life Res. 1993;2(3):193-203.

(13) Brandberg Y, Bolund C, Sigurdardottir V, Sjödén P-O, Sullivan M. Anxiety and depressive symptoms at different stages of malignant melanoma. Psychooncology. 1992;1(2):71-8.

(14) Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e.V. Kommentar zum IQWiG-Bericht A10-05 "Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie". 2011 Apr 28.

(15) Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß § 35a SGB V - Vemurafenib. Verfügbar unter: https://hautkrebs.files.wordpress.com/2012/07/stellungnahme_ado_iqwig_vemurafenib_final.pdf. 2012 Jul 4.

(16) Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG gemäß § 35a SGB V - Dabrafenib. 2014 Jan 22. In: Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel -Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dabrafenib. 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.

(17) Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa). vfa-Beitrag zur G-BA Diskussionsrunde "Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel". 2010.

(18) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und 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. 2013 Mar 25.

(19) 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 Dec 13.

(20) 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. Eur J Cancer. 2012;48(15):2375-90.

(21) Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. Oncologist. 2008;13 Suppl 2:19-21.

(22) 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 Res. 2011;21(1):84-90.

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

(24) 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(5):365-76.

(25) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 203. Dabrafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A13-35_Dabrafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. 2013 Dec 23.

(26) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 209. Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-413/2014-03-13_A13-44_Ipilimumab-neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. 2014 Mar 13.

(27) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 291. Enzalutamid (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-750/Nutzenbewertung%20IQWiG_Enzalutamid_nAWG.pdf. 2015 Mar 30.

(28) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 214. Trastuzumab Emtansin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-426/A14-01_Trastuzumab-Emtansin_Nutzenbewertung-35a-SGB%20V.pdf. 2014 Mar 28.

(29) 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(1):139-44.

(30) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 130. Ipilimumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-108/2011-08-01-D-014_Ipilimumab_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf. 2012 Apr 27.

(31) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 151. Crizotinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 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. 2013 Feb 13.

(32) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 200. Regorafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-386/2013-12-19_A13-37_Regorafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. 2013 Dec 19.

(33) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 206. Afatinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-403/2014-02-13_A13-41_Afatinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. 2014 Feb 13.

(34) 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. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1704/2013-05-02_AM-RL-XII_Crizotinib_BAnz.pdf. 2013 May 2.

(35) 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. 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. 2014 May 8.

(36) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 162. Addendum zum Auftrag A12-15 (Crizotinib). Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A13-13_Addendum-zum-Auftrag-A12-15_Crizotinib.pdf. 2013 Apr 15.

(37) Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med. 2001;33(5):337-43.

(38) Springer Gabler Verlag (Herausgeber), Gabler Wirtschaftslexikon, Stichwort: EQ-5D (EuroQol). Verfügbar unter: http://wirtschaftslexikon.gabler.de/Definition/eq-5d-euroqol.html. Zugriff am 27.05.2015.

(39) GlaxoSmithKline. Reporting and Analysis Plan for MEK116513: 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 (Amendment 2). 2014 Jun 17.

(40) Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - Dabrafenib. Stenografisches Wortprotokoll. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-80/2014-02-10_Wortprotokoll_end_korr_Dabrafenib.pdf. 2014 Feb 10.

(41) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 296. Dasabuvir - Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A15-03_Dasabuvir_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. 2015 Apr 29.

(42) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 290. Nintedanib - Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A15-01_Nintedanib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. 2015 Mar 30.

(43) Pickard AS, Wilke CT, Lin HW, Lloyd A. Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer. Pharmacoeconomics. 2007;25(5):365-84.

(44) Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health and quality of life outcomes. 2007;5:70.

(45) Cormier JN, Ross MI, Gershenwald JE, Lee JE, Mansfield PF, Camacho LH, et al. Prospective assessment of the reliability, validity, and sensitivity to change of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma questionnaire. Cancer. 2008;112(10):2249-57.

(46) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 133. Vemurafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-117/2012-03-15-D-029_Vemurafenib_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf. 2012 Jun 13.

(47) Askew RL, Xing Y, Palmer JL, Cella D, Moye LA, Cormier JN. Evaluating minimal important differences for the FACT-Melanoma quality of life questionnaire. Value Health. 2009;12(8):1144-50.

(48) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 204. Addendum zum Auftrag A13-33 (Enzalutamid). Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A14-06_Addendum-zum-Auftrag-A13-33_Enzalutamid.pdf. 2014 Jan 30.

(49) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 149. Axitinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-157/2012-12-21_A12-14_Axitinib_Nutzenbewertung-%C2%A735a.pdf. 2012 Dec 21.

(50) Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Mekinist. Stand: August 2015.

(51) 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. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1560/2012-09-06_AM-RL-XII_Vemurafenib_BAnz.pdf. 2012 Sep 6.

(52) Welsh SJ, Corrie PG. Management of BRAF and MEK inhibitor toxicities in patients with metastatic melanoma. Ther Adv Med Oncol. 2015;7(2):122-36.

(53) Mavropoulos JC, Wang TS. Managing the skin toxicities from new melanoma drugs. Curr Treat Options Oncol. 2014;15(2):281-301.

(54) 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(9839):358-65.

(55) Ascierto PA, Minor D, Ribas A, Lebbe C, O'Hagan A, Arya N, et al. Phase II trial (BREAK-2) of the BRAF inhibitor dabrafenib (GSK2118436) in patients with metastatic melanoma. J Clin Oncol. 2013;31(26):3205-11.

(56) Long GV, Trefzer U, Davies MA, Kefford RF, Ascierto PA, Chapman PB, et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2012;13(11):1087-95.

(57) Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med. 2011;364(26):2507-16.

(58) Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, Gonzalez R, Pavlick AC, Weber JS, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. N Engl J Med. 2012;366(8):707-14.

(59) 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(4):436-44.

(60) Flaherty KT, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med. 2012;367(2):107-14.

(61) 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. J Clin Oncol. 2013;31(4):482-9.

(62) Bestehorn M, Tunder R. AMNOG - Erste Erfahrungen und mögliche Auswirkungen auf die Klinische Forschung. Pharmacoecon Ger Res Artic, doi: 10.1007/s40275-013-0002-1. 2013 Aug 14.

(63) Rothwell PM. Treating individuals 2. Subgroup analysis in randomised controlled trials: importance, indications, and interpretation. Lancet. 2005;365(9454):176-86.

(64) Assmann SF, Pocock SJ, Enos LE, Kasten LE. Subgroup analysis and other (mis)uses of baseline data in clinical trials. Lancet. 2000;355(9209):1064-9.

(65) Cook DI, Gebski VJ, Keech AC. Subgroup analysis in clinical trials. Med JAust. 2004;180(6):289-91.

(66) Oxman AD, Guyatt GH. A consumer's guide to subgroup analyses. AnnInternMed. 1992;116(1):78-84.

(67) Sun X, Briel M, Busse JW, You JJ, Akl EA, Mejza F, et al. Credibility of claims of subgroup effects in randomised controlled trials: systematic review. BMJ. 2012;344:e1553.

(68) ClinicalTrials.gov. Dabrafenib Plus Trametinib vs Vemurafenib Alone in Unresectable or Metastatic BRAF V600E/K Cutaneous Melanoma (COMBI-v). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01597908. Zugriff am 28.04.2015.

(69) Klinische Prüfungen PharmNet.Bund. 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. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/. Zugriff am 28.04.2015.

(70) EU Clinical Trials Register. 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. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006088-23. Zugriff am 28.04.2015.

(71) ICTRP Search Portal. Dabrafenib Plus Trametinib vs Vemurafenib Alone in Unresectable or Metastatic BRAF V600E/K Cutaneous Melanoma (COMBI-v). Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01597908. Zugriff am 28.04.2015.

(72) GlaxoSmithKline. MEK116513: 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. Clinical Study Report. 2015 Jan 15.

(73) Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. N Engl J Med. 2015;372(1):30-9.

(74) European Medicines Agency. CHMP Rapporteur extension of indication variation assessment report. Procedure No.: EMEA/H/C/WS0736. 2015 Jun 26.

(75) Novartis Pharma GmbH. MEK116513: 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. Zusatzanalysen.

(76) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 173. Colestilan - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A13-15_Colestilan_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. 2013 Jun 27.

(77) 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. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-141/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf. 2012 Dec 17.

(78) 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. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-364/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf. 2013 Dec 2.

(79) Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med. 2010;363(8):711-23.

(80) Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N Engl J Med. 2011;364(26):2517-26.

(81) 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.

(82) Brookmeyer R, Crowley J. A Confidence Interval for the Median Survival Time. Biometrics. 1982;38(1):29-41.

(83) Cormier JN, Askew RL. Assessment of patient-reported outcomes in patients with melanoma. Surg Oncol Clin N Am. 2011;20(1):201-13.

(84) 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. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1542/2012-08-02_AM-RL-XII_Ipilimumab_BAnz.pdf. 2012 Aug 2.

(85) 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. 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. 2014 Feb 20.

(86) 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. 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. 2014 Jun 19.

(87) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 116. Eribulin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-52/2011-05-01-D-005_Eribulin_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf. 2012 Jan 30.

(88) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 160. Abirateronacetat (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-229/2013-04-11_A13-06_Abirateronacetat_neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf. 2013 Apr 11.

(89) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 169. Vandetanib - Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-244/2013-06-13_D-059_Vandetanib_5b_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf. 2013 Jun 13.

(90) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 177. Pertuzumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A13-10_Pertuzumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. 2013 Jun 27.

(91) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 198. Enzalutamid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-359/2013-11-28_A13-33_Enzalutamid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. 2013 Nov 28.

(92) Sinha R, Edmonds K, Newton-Bishop JA, Gore ME, Larkin J, Fearfield L. Cutaneous adverse events associated with vemurafenib in patients with metastatic melanoma: practical advice on diagnosis, prevention and management of the main treatment-related skin toxicities. Br J Dermatol. 2012;167(5):987-94.

(93) Trinh VA, Davis JE, Anderson JE, Kim KB. Dabrafenib therapy for advanced melanoma. Ann Pharmacother. 2014;48(4):519-29.

(94) Gutzmer R, Hassel JC, Kähler KC, Loquai C, Mössner R, Ugurel S, et al. Kutane Nebenwirkungen der medikamentösen Tumortherapie mit BRAF- und MEK-Inhibitoren. Der Hautarzt. 2014;65(7):582-9.

(95) Robert C, Arnault JP, Mateus C. RAF inhibition and induction of cutaneous squamous cell carcinoma. Curr Opin Oncol. 2011;23(2):177-82.

(96) Hatzivassiliou G, Song K, Yen I, Brandhuber BJ, Anderson DJ, Alvarado R, et al. RAF inhibitors prime wild-type RAF to activate the MAPK pathway and enhance growth. Nature. 2010;464(7287):431-5.

(97) 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(7287):427-30.

(98) Su F, Viros A, Milagre C, Trunzer K, Bollag G, Spleiss O, et al. RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. N Engl J Med. 2012;366(3):207-15.

(99) Queirolo P, Picasso V, Spagnolo F. Combined BRAF and MEK inhibition for the treatment of BRAF-mutated metastatic melanoma. Cancer Treat Rev. 2015;41(6):519-26.

(100) Macdonald JB, Macdonald B, Golitz LE, LoRusso P, Sekulic A. Cutaneous adverse effects of targeted therapies: Part II: Inhibitors of intracellular molecular signaling pathways. J Am Acad Dermatol. 2015;72(2):221-36; quiz 37-8.

(101) GlaxoSmithKline. BRF113220: An Open-Label, Dose-Escalation, Phase IB/II Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Activity of the BRAF Inhibitor GSK2118436 in Combination with the MEK Inhibitor GSK1120212 in Subjects with BRAF Mutant Metastatic Melanoma (Part C). Clinical Study Report. 2013 Jun 10.

(102) Flaherty KT, Infante JR, Daud A, Gonzalez R, Kefford RF, Sosman J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. N Engl J Med. 2012;367(18):1694-703.

(103) GlaxoSmithKline. BRF113220: An Open-Label, Dose-Escalation, Phase IB/II Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Activity of the BRAF Inhibitor GSK2118436 in Combination with the MEK Inhibitor GSK1120212 in Subjects with BRAF Mutant Metastatic Melanoma. Clinical Study Report. 2014 Sep 12.

(104) Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. J Clin Oncol. 2001;19(16):3622-34.

(105) Tas F. Metastatic behavior in melanoma: timing, pattern, survival, and influencing factors. J Oncol. 2012;2012:647684.

(106) 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. J Clin Oncol. 2008;26(4):527-34.

(107) Manola J, Atkins M, Ibrahim J, Kirkwood J. Prognostic factors in metastatic melanoma: a pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials. J Clin Oncol. 2000;18(22):3782-93.

(108) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 215. Radium-223-dichlorid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-420/A14-02_Radium-223-dichlorid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. 2014 Mar 28.

(109) Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982;5(6):649-55.

(110) Kleist P. Vorsicht bei Subgruppenanalysen. Schweiz Med Forum. 2007;7:794–9.

(111) Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2015.

(112) ClinicalTrials.gov. A Study Comparing Trametinib and Dabrafenib Combination Therapy to Dabrafenib Monotherapy in Subjects With BRAF-mutant Melanoma (COMBI-d). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01584648. Zugriff am 18.06.2015.

(113) GlaxoSmithKline. MEK115306: 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. Clinical Study Report. 2014 Jul 3.

(114) Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. N Engl J Med. 2014;371(20):1877-88.

(115) GlaxoSmithKline. MEK115306: 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. Clinical Study Report. 2015 Mar 30.

(116) Schadendorf D, Amonkar MM, Stroyakovskiy D, Levchenko E, Gogas H, de Braud F, et al. Health-related quality of life impact in a randomised phase III study of the combination of dabrafenib and trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with BRAF V600 metastatic melanoma. Eur J Cancer. 2015;51(7):833-40.

(117) ClinicalTrials.gov. Investigate Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of GSK2118436 & GSK1120212 (BRF113220). Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01072175. Zugriff am 18.06.2015.

(118) Daud A, Weber J, Sosman J, Kim K, Gonzalez R, Hamid O, et al. Updated Overall Survival for BRF113220:A Phase 1-2 Study of Dabrafenib Alone vs Combined Dabrafenib and Trametinib in Patients With BRAF V600 Mutation–Positive Metastatic Melanoma. Kongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO). 2015.

(119) Menzies AM, Long GV. Dabrafenib and trametinib, alone and in combination for BRAF-mutant metastatic melanoma. Clin Cancer Res. 2014;20(8):2035-43.

(120) Dossett LA, Kudchadkar RR, Zager JS. BRAF and MEK inhibition in melanoma. Expert opinion on drug safety. 2015;14(4):559-70.

(121) Thota R, Johnson DB, Sosman JA. Trametinib in the treatment of melanoma. Expert Opin Biol Ther. 2015;15(5):735-47.

(122) DGHO Onkopedia Leitlinien. Melanom. Verfügbar unter: https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/melanom. Stand: Oktober 2014.

(123) 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.

(124) Spagnolo F, Ghiorzo P, Queirolo P. Overcoming resistance to BRAF inhibition in BRAF-mutated metastatic melanoma. Oncotarget. 2014;5(21):10206-21.

(125) 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.

(126) Solit DB, Rosen N. Resistance to BRAF inhibition in melanomas. N Engl J Med. 2011;364(8):772-4.

(127) 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 Discov. 2014;4(1):80-93.

(128) 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 Discov. 2014;4(1):94-109.

(129) Nazarian R, Shi H, Wang Q, Kong X, Koya RC, Lee H, et al. Melanomas acquire resistance to B-RAF(V600E) inhibition by RTK or N-RAS upregulation. Nature. 2010;468(7326):973-7.

(130) Paraiso KH, Fedorenko IV, Cantini LP, Munko AC, Hall M, Sondak VK, et al. Recovery of phospho-ERK activity allows melanoma cells to escape from BRAF inhibitor therapy. Br J Cancer. 2010;102(12):1724-30.

(131) Cormier JN, Cromwell KD, Ross MI. Health-related quality of life in patients with melanoma: overview of instruments and outcomes. Dermatol Clin. 2012;30(2):245-54, viii.

(132) Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Crizotinib. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2301/2013-05-02_AM-RL-XII_Crizotinib_TrG.pdf. 2013 May 2.

(133) Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Enzalutamid. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2695/2014-02-20_AM-RL-XII_Enzalutamid_2013-09-01-D-073_TrG.pdf. 2014 Feb 20.

(134) Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Aflibercept. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2461/2013-08-15_AM-RL-XII_Aflibercept_TrG.pdf. 2013 Aug 15.

(135) Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Axintinb. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2240/2013-03-21_AM-RL-XII_Axitinib_TrG.pdf. 2013 Mar 21.

(136) Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2835/2014-06-05_AM-RL-XII_Ipilimumab_nAwg_2013-12-15-D-090_TrG.pdf. 2014 Jun 5.

(137) Novartis Pharma GmbH. Screenshots zur Expert Search im Studienregister Clinicaltrials.gov - Trametinib (Mekinist) oder Dabrafenib (Tafinlar) bei Melanom. 2015 Jul 7.

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[20]] – 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

[20] 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 4-56: Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE

Datenbank	MEDLINE /MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations /MEDLINE Daily Update
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	14.07.2015
Zeitsegment	1946 to July Week 1 2015 / July 13, 2015 / July 13, 2015
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach 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.

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	trametinib*.mp.	242
2	mekinist*.mp.	2
3	"jtp 74057".mp.	5
4	jtp74057*.mp.	0
5	jtp-74057*.mp.	5
6	"gsk 1120212".mp.	3
7	gsk1120212*.mp.	32
8	gsk-1120212*.mp.	3
9	"gsk 1120212b".mp.	0
10	gsk-1120212b*.mp.	0
11	gsk1120212b*.mp.	1
12	33E86K87QN.rn.	104
13	or/1-12	252
14	dabrafenib*.mp.	341
15	tafinlar*.mp.	5
16	"GSK 2118436".mp.	2
17	GSK2118436*.mp.	29
18	GSK-2118436*.mp.	2
19	"gsk 2118436a".mp.	0
20	gsk-2118436a*.mp.	0
21	gsk2118436a*.mp.	0
22	"gsk 2118436b".mp.	0
23	gsk-2118436b*.mp.	0

24	gsk2118436b*.mp.	0
25	1195768-06-9.rn.	0
26	or/14-25	347
27	or/13,26	457
28	exp melanoma/	78504
29	melanom*.mp.	104227
30	melanocarcinoma*.mp.	95
31	melanomalignom*.mp.	46
32	naevocarcinom*.mp.	35
33	nevocarcinom*.mp.	69
34	melanomatos*.mp.	79
35	melanomalignom*.mp.	46
36	melanoblastom*.mp.	484
37	melanocytoblastom*.mp.	31
38	"pigmentary cancer".mp.	0
39	or/28-38	104397
40	and/27,39	350
41	randomized controlled trial.pt.	405593
42	randomized.mp.	622162
43	placebo.mp.	171789
44	or/41-43	674442
45	and/40,44	32
46	remove duplicates from 45	27

Tabelle 4-57: Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE

Datenbank	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	14.07.2015	
Zeitsegment	1974 to 2015 July 13	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach 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.	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp trametinib/	1088
2	trametinib*.mp.	1113
3	mekinist*.mp.	69

4	"jtp 74057".mp.	16
5	jtp74057*.mp.	0
6	jtp-74057*.mp.	16
7	"gsk 1120212".mp.	235
8	gsk1120212*.mp.	130
9	gsk-1120212*.mp.	238
10	"gsk 1120212b".mp.	4
11	gsk-1120212b*.mp.	4
12	gsk1120212b*.mp.	8
13	33E86K87QN.rn.	0
14	or/1-13	1191
15	exp dabrafenib/	1179
16	dabrafenib*.mp.	1233
17	tafinlar*.mp.	73
18	"GSK 2118436".mp.	237
19	GSK2118436*.mp.	100
20	GSK-2118436*.mp.	239
21	"gsk 2118436a".mp.	2
22	gsk-2118436a*.mp.	2
23	gsk2118436a*.mp.	3
24	"gsk 2118436b".mp.	0
25	gsk-2118436b*.mp.	0
26	gsk2118436b*.mp.	0
27	1195768-06-9.rn.	967
28	or/15-27	1314
29	or/14,28	1773
30	exp melanoma/	113342
31	melanom*.mp.	144365
32	melanocarcinoma*.mp.	95
33	melanomalignom*.mp.	47
34	naevocarcinom*.mp.	40
35	nevocarcinom*.mp.	69
36	melanomatos*.mp.	105
37	melanomalignom*.mp.	47
38	melanoblastom*.mp.	515
39	melanocytoblastom*.mp.	33
40	"pigmentary cancer".mp.	0

41	or/ 30-40	144805
42	and/29,41	1284
43	random:.tw.	1003061
44	placebo:.mp.	355785
45	double-blind:.tw.	159101
46	or/43-45	1226002
47	and/42,46	158

Tabelle 4-58: Bibliographische Literaturrecherche in der Cochrane-Library: Cochrane Database of Systematic Reviews

Datenbank	COCHRANE Database of Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	14.07.2015	
Zeitsegment	2005 to June 2015 (keine Einschränkung)	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	trametinib*.mp.	1
2	mekinist*.mp.	0
3	"jtp 74057".mp.	0
4	jtp74057*.mp.	0
5	jtp-74057*.mp.	0
6	"gsk 1120212".mp.	0
7	gsk1120212*.mp.	0
8	gsk-1120212*.mp.	0
9	"gsk 1120212b".mp.	0
10	gsk-1120212b*.mp.	0
11	gsk1120212b*.mp.	0
12	33E86K87QN.rn.	0
13	or/1-12	1
14	dabrafenib*.mp.	1
15	tafinlar*.mp.	0
16	"GSK 2118436".mp.	0
17	GSK2118436*.mp.	0
18	GSK-2118436*.mp.	0
19	"gsk 2118436a".mp.	0
20	gsk-2118436a*.mp.	0
21	gsk2118436a*.mp.	0

22	"gsk 2118436b".mp.	0
23	gsk-2118436b*.mp.	0
24	gsk2118436b*.mp.	0
25	1195768-06-9.rn.	0
26	or/14-25	1
27	or/13,26	1

Tabelle 4-59: Bibliographische Literaturrecherche in der Cochrane-Library: Cochrane Central Register of Controlled Trials

Datenbank	COCHRANE Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	14.07.2015	
Zeitsegment	June 2015 (keine Einschränkung)	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	trametinib*.mp.	17
2	mekinist*.mp.	0
3	"jtp 74057".mp.	0
4	jtp74057*.mp.	0
5	jtp-74057*.mp.	0
6	"gsk 1120212".mp.	0
7	gsk1120212*.mp.	0
8	gsk-1120212*.mp.	0
9	"gsk 1120212b".mp.	0
10	gsk-1120212b*.mp.	0
11	gsk1120212b*.mp.	0
12	33E86K87QN.rn.	0
13	or/1-12	17
14	dabrafenib*.mp.	13
15	tafinlar*.mp.	0
16	"GSK 2118436".mp.	0
17	GSK2118436*.mp.	0
18	GSK-2118436*.mp.	0
19	"gsk 2118436a".mp.	0
20	gsk-2118436a*.mp.	0
21	gsk2118436a*.mp.	0
22	"gsk 2118436b".mp.	0

23	gsk-2118436b*.mp.	0
24	gsk2118436b*.mp.	0
25	1195768-06-9.rn.	0
26	or/14-25	13
27	or/13,26	21

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

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 4-60: Suche im Studienregister ClinicalTrials.gov

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	07.07.2015
Suchstrategie	Search Terms= (trametinib OR mekinist OR jtp74057 OR jtp-74057 OR gsk1120212 OR gsk-1120212 OR gsk-1120212b OR gsk1120212b OR dabrafenib OR Tafinlar OR GSK2118436 OR GSK-2118436 OR gsk-2118436a OR gsk2118436a OR gsk2118436b OR gsk-2118436b) AND (melanom OR melanoma OR melanocarcinoma OR melanomalignoma OR naevocarcinoma OR nevocarcinoma OR melanomatosis OR melanomatoses OR melanomalignoma OR melanoblastoma OR melanocytoblastoma) Ergänzend ist die Durchführung der Recherche durch entsprechende Screenshots in Modul 5 des Dossiers dokumentiert (137).
Treffer	65

Tabelle 4-61: Suche im Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	07.07.2015
Suchstrategie	Suche nach*: trametinib? ODER mekinist? ODER jtp74057? ODER jtp-74057? ODER gsk1120212? ODER gsk-1120212? ODER dabrafenib? ODER Tafinlar? ODER GSK2118436? Im Feld: active substance
Treffer	12
* Da auf der Plattform PharmNet.Bund nur nach maximal neun Suchbegriffen gesucht werden kann, wurde eine separate Suche für „GSK-2118536?“ im Feld „active substance“ duregeführt. Es wurden jedoch keine mit dieser Suchanfrage übereinstimmende Dokumente gefunden.	

Tabelle 4-62: Suche im Studienregister EU Clinical Trials Register

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	07.07.2015
Suchstrategie	Search Terms= (trametinib OR mekinist OR jtp74057 OR jtp-74057 OR gsk1120212 OR gsk-1120212 OR gsk-1120212b OR gsk1120212b OR dabrafenib OR Tafinlar OR GSK2118436 OR GSK-2118436 OR gsk-2118436a OR gsk2118436a OR gsk2118436b OR gsk-2118436b) AND (melanom OR melanoma OR melanocarcinoma OR melanomalignoma OR naevocarcinoma OR nevocarcinoma OR melanomatosis OR melanomatoses OR melanomalignoma OR melanoblastoma OR melanocytoblastoma)
Treffer	17

Tabelle 4-63: Suche im ICTRP Search Portal

Studienregister	ICTRP Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	07.07.2015
Suchstrategie	Condition = melanom OR melanoma OR melanocarcinoma OR melanomalignoma OR naevocarcinoma OR nevocarcinoma OR melanomatosis OR melanomatoses OR melanomalignoma OR melanoblastoma OR melanocytoblastoma AND Intervention = trametinib OR mekinist OR jtp74057 OR jtp-74057 OR gsk1120212 OR gsk-1120212 OR gsk-1120212b OR gsk1120212b OR dabrafenib OR Tafinlar OR GSK2118436 OR GSK-2118436 OR gsk-2118436a OR gsk2118436a OR gsk2118436b OR gsk-2118436b AND Recruitment status = ALL
Treffer	128 Treffer zu 58 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

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

ClinicalTrials.gov

Tabelle 4-64 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem Studienregister ClinicalTrials.gov

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
1	NCT01972347	Neoadjuvant Dabrafenib + Trametinib for AJCC Stage IIIB-C BRAF V600 Mutation Positive Melanoma. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01972347. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
2	NCT02087254	Study for the Evaluation Dabrafenib (Tafinlar) and Trametinib (Mekinist) Plus DNE3 in Patients With Metastatic Melanoma. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02087254. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
3	NCT02392871	Radiotherapy & Combi in Metastatic Melanoma (CombiRT). http://clinicaltrials.gov/show/NCT02392871. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
4	NCT01721603	A Phase 2 Prospective Trial of Dabrafenib With Stereotactic Radiosurgery in BRAFV600E Melanoma Brain Metastases. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01721603. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
5	NCT01266967	A Study of GSK2118436 in BRAF Mutant Metastatic Melanoma to the Brain (Break MB). http://clinicaltrials.gov/show/NCT01266967. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
6	NCT02231775	Combi-Neo Study for Stage IV Melanoma. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02231775. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E3 nicht erfüllt
7	NCT01941927	Trametinib With GSK2141795 in BRAF Wild-type Melanoma. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01941927. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
8	NCT01701037	Dabrafenib Alone and in Combination With Trametinib Before Surgery in Treating Patients With Locally or Regionally Advanced Melanoma That Can Be Removed By Surgery. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01701037. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
9	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. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01619774. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
10	NCT01726738	LCCC 1128: Open Label Phase II Trial of the BRAF Inhibitor (Dabrafenib) and the MEK Inhibitor (Trametinib) in Unresectable Stage III and Stage IV BRAF Mutant Melanoma; Correlation of Resistance With the Kinome and Functional Mutations. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01726738. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
11	NCT01153763	A Study of GSK2118436 in BRAF Mutant Metastatic Melanoma. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01153763. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
12	NCT01245062	GSK1120212 vs Chemotherapy in Advanced or Metastatic BRAF V600E/K Mutation-positive Melanoma. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01245062. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E3 nicht erfüllt
13	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. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01978236. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
14	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 (COMBI-AD). http://clinicaltrials.gov/show/NCT01682083. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E1 und E3 nicht erfüllt
15	NCT02416232	Access Study of Trametinib for Subjects With Advanced Unresectable (Stage IIIc) or Distant Metastatic (Stage IV) BRAF V600E/K Mutation Positive Cutaneous Melanoma. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02416232. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
16	NCT01940809	Ipilimumab With or Without Dabrafenib, and/or Trametinib in Treating Patients With Melanoma That is Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01940809. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E3 nicht erfüllt
17	NCT02110355	A Phase 1b/2a Study Evaluating AMG 232 in Metastatic Melanoma. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02110355. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
18	NCT02143050	Study of Dabrafenib, Trametinib and Metformin for Melanoma Patients. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02143050. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
19	NCT02039947	Study to Evaluate Treatment of Dabrafenib Plus Trametinib in Subjects With BRAF Mutation-Positive Melanoma That Has Metastasized to the Brain. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02039947. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
20	NCT02196181	Dabrafenib and Trametinib in Treating Patients With Stage III-IV BRAF Mutant Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02196181. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
21	NCT02296112	Trametinib in Treating Patients With Advanced Melanoma With BRAF Non-V600 Mutations. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02296112. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt
22	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. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02097225. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
23	NCT01584648	A Study Comparing Trametinib and Dabrafenib Combination Therapy to Dabrafenib Monotherapy in Subjects With BRAF-mutant Melanoma. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01584648. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
24	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. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02224781. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
25	NCT01682213	Adjuvant Dabrafenib (GSK2118436) in Patients With Surgically Resected AJCC Stage IIIC Melanoma Characterized by a BRAFV600E/K Mutation. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01682213. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt
26	NCT01979523	Trametinib With or Without GSK2141795 in Treating Patients With Metastatic Uveal Melanoma. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01979523. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E3 nicht erfüllt
27	NCT01328106	Efficacy and Safety Study of GSK1120212, a MEK Inhibitor, in Subjects With Uveal Melanoma. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01328106. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
28	NCT02357732	Study of the Anti-PD-1 Antibody Nivolumab in Combination With Dabrafenib and/or Trametinib. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02357732. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
29	NCT02300935	Study of Trametinib and Nab-paclitaxel in Patients With Melanoma. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02300935. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
30	NCT01519427	Selumetinib and Akt Inhibitor MK2206 in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma Who Failed Prior Therapy With Vemurafenib or Dabrafenib. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01519427. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
31	NCT02138292	A Phase 1B Clinical Trial of Trametinib Plus Digoxin in Patients With Unresectable or Metastatic BRAF Wild-type Melanoma. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02138292. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt
32	NCT02200562	Ipilimumab and Dabrafenib in the 1st Line Tx of Unresectable Stage III/IV Melanoma. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02200562. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
33	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). http://clinicaltrials.gov/show/NCT02130466. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
34	NCT02410863	Biopsy- and Biology-driven Optimization of Targeted Therapy in Subjects With Advanced Melanoma (BOTTOM). http://clinicaltrials.gov/show/NCT02410863. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
35	NCT02052193	Evaluation of Photosensitivity in Dabrafenib or Vemurafenib Treated Metastatic Melanoma Patients - a Phase IIa/IIb Study. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02052193. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
36	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. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02314143. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
37	NCT01072175	Investigate Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of GSK2118436 & GSK1120212. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01072175. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
38	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). http://clinicaltrials.gov/show/NCT01928940. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
39	NCT02027961	Phase 1 Safety and Tolerability of MEDI4736 in Combination With Dabrafenib and Trametinib or With Trametinib Alone. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02027961. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
40	NCT01227889	Study Comparing GSK2118436 to Dacarbazine (DTIC) in Previously Untreated Subjects With BRAF Mutation Positive Advanced (Stage III) or Metastatic (Stage IV) Melanoma. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01227889. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E3 nicht erfüllt
41	NCT02296996	Dabrafenib and Trametinib for BRAF-inhibitor Pretreated Patients. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02296996. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
42	NCT01037127	Study to Determine the Effectiveness of GSK1120212 in BRAF Mutation-positive Melanoma Previously Treated With or Without a BRAF Inhibitor. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01037127. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
43	NCT01989585	Dabrafenib, Trametinib, and Navitoclax in Treating Patients With Solid Tumors That Are Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01989585. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
44	NCT01767454	Study of Dabrafenib +/- Trametinib in Combination With Ipilimumab for V600E/K Mutation Positive Metastatic or Unresectable Melanoma. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01767454. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
45	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. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02083354. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
46	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. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02257424. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
47	NCT01902173	GSK2141795, Dabrafenib, and Trametinib in Treating Patients With Stage IIIC-IV Cancer. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01902173. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
48	NCT01138085	Safety, Pharmacokinetics (PK) of AKT and MEK Combination. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01138085. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
49	NCT02065063	A Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Anti-Cancer Activity of Trametinib in Combination With Palbociclib in Subjects With Solid Tumors. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02065063. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
50	NCT00687622	Open-label Study to Investigate the Safety, PK, and Pharmacodynamics of GSK1120212 in Subjects With Solid Tumors or Lymphoma. http://clinicaltrials.gov/show/NCT00687622. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
51	NCT01677741	A Study to Determine Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Oral Dabrafenib In Children and Adolescent Subjects. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01677741. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt
52	NCT02251314	Use of Exome Sequence Analysis and Circulating Tumour in Assessing Tumour Heterogeneity in BRAF Mutant Melanoma. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02251314. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
53	NCT01954043	A Pharmacokinetics (PK) Study of the Effects Rabeprazole and Rifampin on Dabrafenib in Subjects With BRAF V600 Mutation Positive Tumors. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01954043. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
54	NCT02082665	Effects of Dabrafenib on the Single Dose Pharmacokinetics (PK) of Rosuvastatin and Midazolam. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02082665. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
55	NCT02281760	Dabrafenib and Trametinib in People With BRAF V600E Mutation Positive Lesions in Erdheim Chester Disease. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02281760. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
56	NCT01387204	Study to Investigate the Absorption, Distribution, Metabolism and Elimination of [14C]GSK1120212. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01387204. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
57	NCT02342600	Trametinib and Pazopanib in Patients With GIST (Gastrointestinal Stromal Tumor). http://clinicaltrials.gov/show/NCT02342600. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt
58	NCT01287546	A Study of LY2875358 in Participants With Advanced Cancer. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01287546. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
59	NCT02399943	A Trial of Trametinib and Panitumumab in RAS/RAF Wild Type Advanced Colorectal Cancer. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02399943. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt
60	NCT02089724	Long-term Outcome After Vemurafenib / BRAF Inhibitors Interruption in Erdheim-chester Disease (LOVE). http://clinicaltrials.gov/show/NCT02089724. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
61	NCT02402790	A Comparative Study Efficacy of Trametinib (CT) in Comparison With Trametinib (MEKINIST). http://clinicaltrials.gov/show/NCT02402790. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E3 nicht erfüllt
62	NCT02357446	An Open Protocol for the Compassionate Use of Trametinib. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02357446. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
63	NCT02447939	Pharmacokinetics of Repeat Oral Doses of Dabrafenib and the Combination of Dabrafenib and Trametinib in Chinese Subjects With Melanoma. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02447939. Abgerufen am 07.07.2015.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
64	NCT02439411	Retrospective Analysis of Dabrafenib +/- Trametinib Compassionate Use Experience in Spain. http://clinicaltrials.gov/show/NCT02439411. Abgerufen am 07.07.2015.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt

Klinische Prüfungen PharmNet.Bund

Tabelle 4-65 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
1	EudraCT 2011-002545-35	A randomised phase 2 study of paclitaxel with or without GSK1120212 or pazopanib in advanced wt BRAF melanoma. http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E1, E2 und E3 nicht erfüllt
2	EudraCT 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. http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
3	EudraCT 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. http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
4	EudraCT 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. http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E1 und E3 nicht erfüllt
5	EudraCT 2011-001161-41	A Phase II study of the BRAF inhibitor dabrafenib as a single agent and in combination with the MEK inhibitor trametinib in subjects with BRAF V600E mutation positive metastatic (stage IV) non-small cell lung cancer. http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
6	EudraCT 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. http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
7	EudraCT 2010-022838-85	MEK114267, A Phase III randomized, open-label study comparing GSK1120212 to chemotherapy in subjects with advanced or metastatic BRAF V600E/K mutation-positive melanoma. http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E3 nicht erfüllt
8	EudraCT 2009-015297-36	A Phase II (BRF113710) single-arm, open-label study of GSK2118436 in BRAF mutant metastatic melanoma. http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
9	EudraCT 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 the Brain. http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
10	EudraCT 2009-017376-25	An Open-Label, Dose-Escalation, Phase I/II Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Activity of the MEK Inhibitor GSK1120212 in Subjects with Relapsed or Refractory Leukemias. http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt
11	EudraCT 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. http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E3 nicht erfüllt

EU Clinical Trials Register

Tabelle 4-66 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem Studienregister EU Clinical Trials Register

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
1	EudraCT 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2013-004966-33. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
2	EudraCT 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 Trametinib. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2013-001705-87. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
3	EudraCT 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2013-003452-21. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
4	EudraCT 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2012-001266-15. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E1 und E3 nicht erfüllt
5	EudraCT 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2011-006087-49. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
6	EudraCT 2010-023015-33	MEK114375: A Rollover Study to Provide Continued Treatment with GSK1120212 to Subjects with Solid Tumors and Leukemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2010-023015-33. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
7	EudraCT 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2012-005569-10. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
8	EudraCT 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2013-002616-28. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
9	EudraCT 2010-022838-85	MEK114267, A Phase III randomized, open-label study comparing GSK1120212 to chemotherapy in subjects with advanced or metastatic BRAF V600E/K mutation-positive melanoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2010-022838-85. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E3 nicht erfüllt
10	EudraCT 2009-015297-36	A Phase II (BRF113710) single-arm, open-label study of GSK2118436 in previously treated BRAF mutant metastatic melanoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2009-015297-36. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
11	EudraCT 2012-001499-12	Phase I/IIa, 2-Part, Multi-Center, Single-Arm, Open-Label Study to Determine the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Oral Dabrafenib in Pediatric Subjects Aged 1 Month to <18 Years with Advanced BRAF V600-Mutation Positive Solid Tumors. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2012-001499-12. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt
12	EudraCT 2011-002545-35	A randomised phase 2 study of paclitaxel with or without GSK1120212 in advanced wt BRAF melanoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2011-002545-35. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E1, E2 und E3 nicht erfüllt
13	EudraCT 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2009-015298-11. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E3 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
14	EudraCT 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 the Brain. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2010-023837-45. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
15	EudraCT 2012-003030-17	Randomized, Phase II Study of MK-3475 versus Chemotherapy in Patients with Advanced Melanoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2012-003030-17. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E3 nicht erfüllt
16	EudraCT 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 Single-Dose Administration to Adult Subjects with Solid Tumors. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number: 2011-004901-25. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E3 nicht erfüllt

ICTRP Search Portal

Tabelle 4-67 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem ICTRP Search Portal

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
1	NCT02416232	Access Study of Trametinib for Subjects With Advanced Unresectable (Stage IIIc) or Distant Metastatic (Stage IV) BRAF V600E/K Mutation Positive Cutaneous Melanoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02416232. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
2	NCT02410863	Biopsy- and Biology-driven Optimization of Targeted Therapy in Subjects With Advanced Melanoma (BOTTOM). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02410863. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
3	ACTRN 12615000292572	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12615000292572. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
4	NCT02392871	Radiotherapy & Combi in Metastatic MelanomaCombiRT. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02392871. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
5	NCT02357732	Study of the Anti-PD-1 Antibody Nivolumab in Combination With Dabrafenib and/or Trametinib. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02357732. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
6	NCT02300935	Study of Trametinib and Nab-paclitaxel in Patients With Melanoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02300935. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
7	NCT02296112	Trametinib in Treating Patients With Advanced Melanoma With BRAF Non-V600 Mutations. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02296112. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt
8	NCT02296996	Dabrafenib and Trametinib for BRAF-inhibitor Pretreated Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02296996. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
9	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02257424. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
10	NCT02231775	Combi-Neo Study for Stage IV Melanoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02231775. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E3 nicht erfüllt
11	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02224781. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
12	NCT02196181	Dabrafenib and Trametinib in Treating Patients With Stage III-IV BRAF Mutant Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02196181. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
13	NTR4654	Trial with melanoma patients who are treated with dabrafenib and trametinib to make the tumor smaller, so it can be surgically removed. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NTR4654. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
14	NCT02143050	Study of Dabrafenib, Trametinib and Metformin for Melanoma Patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02143050. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
15	NCT02138292	A Phase 1B Clinical Trial of Trametinib Plus Digoxin in Patients With Unresectable or Metastatic BRAF Wild-type Melanoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02138292. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt
16	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). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02130466. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
17	NCT02110355	A Phase 1b/2a Study Evaluating AMG 232 in Metastatic Melanoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02110355. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
18	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-004966-33-BE. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
19	NCT02200562	Ipilimumab and Dabrafenib in the 1st Line Tx of Unresectable Stage III/IV Melanoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02200562. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
20	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02097225. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
21	NCT02087254	Study for the Evaluation Dabrafenib (Tafinlar) and Trametinib (Mekinist) Plus DNE3 in Patients With Metastatic Melanoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02087254. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
22	EUCTR2013-001705-87-IT	A Study to test the combination of two new drugs for nine rare cancer types. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-001705-87-IT. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
23	NCT02052193	Evaluation of Photosensitivity in Dabrafenib or Vemurafenib Treated Metastatic Melanoma Patients - a Phase IIa/IIb Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02052193. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
24	NCT02039947	Study to Evaluate Treatment of Dabrafenib Plus Trametinib in Subjects With BRAF Mutation-Positive Melanoma That Has Metastasized to the Brain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02039947. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
25	EUCTR2013-003452-21-ES	Open-Labeled Study of Dabrafenib plus Trametinib in Subjects with BRAF Mutation-Positive Melanoma that has Metastasized to the Brain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-003452-21-ES. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
26	NCT02027961	Phase 1 Safety and Tolerability of MEDI4736 in Combination With Dabrafenib and Trametinib or With Trametinib Alone. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02027961. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
27	NCT01989585	Dabrafenib, Trametinib, and Navitoclax in Treating Patients With Solid Tumors That Are Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01989585. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
28	NCT01979523	Trametinib With or Without GSK2141795 in Treating Patients With Metastatic Uveal Melanoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01979523. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E3 nicht erfüllt
29	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01978236. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
30	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02314143. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
31	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2013-002616-28-NL. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
32	NCT01940809	Ipilimumab With or Without Dabrafenib, and/or Trametinib in Treating Patients With Melanoma That is Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01940809. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E3 nicht erfüllt
33	NCT01941927	Trametinib With GSK2141795 in BRAF Wild-type Melanoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01941927. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt
34	NCT01902173	GSK2141795, Dabrafenib, and Trametinib in Treating Patients With Stage IIIC-IV Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01902173. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
35	ACTRN 12613000737730	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=ACTRN12613000737730. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
36	NCT01972347	Neoadjuvant Dabrafenib + Trametinib for AJCC Stage IIIB-C BRAF V600 Mutation Positive Melanoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01972347. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
37	EUCTR2012-005569-10-DE	Therapy with BRAF-inhibitor in patients with metastatic melanoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-005569-10-DE. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
38	NCT01726738	LCCC 1128: Open Label Phase II Trial of the BRAF Inhibitor (Dabrafenib) and the MEK Inhibitor (Trametinib) in Unresectable Stage III and Stage IV BRAF Mutant Melanoma; Correlation of Resistance With the Kinome and Functional Mutations. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01726738. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
39	NCT01721603	A Phase 2 Prospective Trial of Dabrafenib With Stereotactic Radiosurgery in BRAFV600E Melanoma Brain Metastases. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01721603. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
40	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2012-001266-15-BE. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E1 und E3 nicht erfüllt
41	NCT01701037	Dabrafenib Alone and in Combination With Trametinib Before Surgery in Treating Patients With Locally or Regionally Advanced Melanoma That Can Be Removed By Surgery. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01701037. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
42	NCT01682213	Adjuvant Dabrafenib (GSK2118436) in Patients With Surgically Resected AJCC Stage IIIC Melanoma Characterized by a BRAFV600E/K Mutation. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01682213. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt
43	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 (COMBI-AD). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01682083. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E1 und E3 nicht erfüllt
44	EUCTR2010-023015-33-GB	Provide Continued Treatment with GSK1120212 to Subjects with Solid Tumors or Leukemia. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-023015-33-GB. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
45	EUCTR2011-004901-25-Outside-EU/EEA	A study to compare the tablet and oral solution formulations of GSK1120212 in cancer patients. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-004901-25-Outside-EU/EEA. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E3 nicht erfüllt
46	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01619774. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
47	NCT01584648	A Study Comparing Trametinib and Dabrafenib Combination Therapy to Dabrafenib Monotherapy in Subjects With BRAF-mutant Melanoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01584648. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
48	EUCTR2011-002545-35-DE	A randomised phase 2 study of paclitaxel with or without GSK1120212 or pazopanib in advanced wt BRAF melanoma - Paclitaxel +/- GSK1120212 or pazopanib in Melanoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2011-002545-35-DE. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E1, E2 und E3 nicht erfüllt
49	EUCTR2010-023837-45-DE	A Study of GSK2118436 as a Single Agent in Treatment Naïve and Previously Treated Subjects with BRAF Mutation-Positive Metastatic Melanoma to the Brain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2010-023837-45-DE. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
50	NCT01266967	A Study of GSK2118436 in BRAF Mutant Metastatic Melanoma to the Brain (Break MB). http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01266967. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
51	EUCTR2009-015298-11-DE	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. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-015298-11-DE. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E3 nicht erfüllt
52	NCT01245062	GSK1120212 vs Chemotherapy in Advanced or Metastatic BRAF V600E/K Mutation-positive Melanoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01245062. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E3 nicht erfüllt
53	EUCTR2009-015297-36-FR	A Phase II (BRF113710) single-arm, open-label study of GSK2118436 in previously treated BRAF mutant metastatic melanoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-015297-36-FR. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
54	NCT01153763	A Study of GSK2118436 in BRAF Mutant Metastatic Melanoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01153763. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
55	NCT01328106	Efficacy and Safety Study of GSK1120212, a MEK Inhibitor, in Subjects With Uveal Melanoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT01328106. Abgerufen am 28.04.2015.	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
56	NCT02447939	Pharmacokinetics of Repeat Oral Doses of Dabrafenib and the Combination of Dabrafenib and Trametinib in Chinese Subjects With Melanoma. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02447939. Abgerufen am 07.07.2015.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
57	NCT02439411	Retrospective Analysis of Dabrafenib +/- Trametinib Compassionate Use Experience in Spain. http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=NCT02439411. Abgerufen am 07.07.2015.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

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 4-68 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 4-68 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-68 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie COMBI-v (MEK116513)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationsbehandlung mit Dabrafenib und Trametinib im Vergleich zu Vemurafenib bei Patienten mit nicht-resezierbarem (Stadium IIIc) oder metastasiertem (Stadium IV) BRAF-V600E/K-Mutation-positivem Melanom Primäres Studienziel: Nachweis der Überlegenheit der Kombinationsbehandlung mit Dabrafenib und Trametinib gegenüber Vemurafenib bezüglich des Gesamtüberlebens Sekundäre Studienziele: Vergleich der beiden Behandlungsarme in Bezug auf das progressionsfreie Überleben, die Gesamtansprechrate sowie die Dauer des Ansprechens Charakterisierung des Sicherheitsprofils der Kombinationstherapie mit Dabrafenib und Trametinib einschließlich der Inzidenz von Plattenepithelkarzinomen und anderen proliferativen Hauterkrankungen
Methoden		
3	Studiendesign	Randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, offene, multizentrische Parallelgruppenstudie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationsbehandlung mit Dabrafenib und Trametinib im Vergleich zu Vemurafenib bei Patienten mit nicht-resezierbarem (Stadium IIIc) oder metastasiertem (Stadium IV) BRAF-V600E/K-Mutation-positivem Melanom Randomisierung der 704 Patienten im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach LDH-Wert zu Studienbeginn (normal / erhöht) und BRAF-V600-Mutationsstatus (V600E / V600K): - Interventionsgruppe (N = 352): Dabrafenib (150 mg bid) und Trametinib (2 mg qd) - Kontrollgruppe (N = 352): Vemurafenib (960 mg bid) Die Behandlung wurde bis zur Tumorprogression, Tod, inakzeptabler Toxizität oder Rückzug der Einwilligungserklärung fortgesetzt. Patienten mit nur eingeschränkter Tumorprogression, die die Therapie tolerierten und zuvor von der Behandlung profitiert hatten, konnten die Therapie mit Einverständnis des zuständigen Medical Monitors auch nach der Progression weiter fortsetzen. Eine erste Zwischenanalyse war geplant, nachdem sich 70% der Todesfälle für die finale Datenanalyse ereignet hatten. Basierend auf den Ergebnissen dieser Analyse, in der sich bereits ein signifikanter Überlebensvorteil für die Kombinationstherapie zeigte und die vorgesehene Grenze für die Beendigung der Studie aufgrund außerordentlicher Wirksamkeit überschritten wurde,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		empfahl das Independent Data Monitoring Committee (IDMC) eine vorzeitige Beendigung der Studie. Dementsprechend wurde die Studie am 14. Juli 2014 beendet. Zugleich wurde das Studienprotokoll dahingehend geändert, dass Patienten aus dem Vemurafenib-Arm ein Cross-over in den Kombinationstherapie-Arm gestattet wurde.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das Studienprotokoll wurde insgesamt fünfmal geändert. Folgende wesentliche Änderungen ergaben sich: <u>Amendment 1 vom 21. Juni 2012:</u> - auf Empfehlung der FDA wird Patienten, die noch von der Therapie mit der Studienmedikation profitieren, auch nach einem radiologisch bestimmten Progress unter bestimmten Bedingungen die Fortsetzung der Therapie ermöglicht - auf Empfehlung des BfArM wurde das folgende Ausschluss-kriterium ergänzt: Vorliegen eines nicht einstellbaren gestörten Elektrolythaushalts bzw. eines Long-QT-Syndroms oder Einnahme von Medikamenten, die das QT-Intervall verlängern <u>Amendment 5 vom 7. August 2014:</u> - aufgrund des klaren Überlebensvorteils unter der Kombinationstherapie mit Dabrafenib und Trametinib wird Patienten im Vemurafenib-Arm ein Wechsel in den Kombinationsarm gestattet
4	Probanden / Patienten	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem (Stadium IIIc) oder metastasiertem (Stadium IV) BRAF-V600E/K-Mutation-positivem Melanom
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> 1. Alter ≥ 18 Jahre 2. Unterschriebene Einwilligungserklärung 3. Histologisch gesichertes Melanom im Stadium IIIc (nicht-resezierbar) oder im Stadium IV (metastasiert) mit BRAF-V600E/K-Mutation 4. Messbare Erkrankung, d.h. mindestens eine messbare Läsion entsprechend den RECIST-Kriterien (Version 1.1) 5. Alle früheren, mit einer antineoplastischen Therapie zusammenhängenden Toxizitäten (mit Ausnahme einer Alopezie und den unter Punkt 9 genannten Laborwerten) müssen zum Zeitpunkt der Randomisierung einen Schweregrad ≤ 1 gemäß den CTCAE-Kriterien aufweisen 6. Patienten, die schlucken und oral verabreichte Medikamente bei sich behalten können und bei denen keine klinisch signifikante gastrointestinale Anomalie vorliegt, die die Resorption verändern könnte (z.B. Malabsorptionssyndrom oder größere Magen- oder Darmresektion) 7. Bei Frauen im gebärfähigen Alter müssen ein negativer Serumschwangerschaftstest sowie das Einverständnis, während der Studie und für 6 Monate nach der letzten Einnahme des Prüfmedikaments eine wirksame Empfängnisverhütungsmethode anzuwenden, vorliegen. Männer mit einer Partnerin im gebärfähigen Alter müssen sich dazu bereit erklären, 14 Tage vor der ersten Einnahme

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		der Studienmedikation, während der gesamten Behandlungszeit sowie für 2 Monate nach der letzten Einnahme eine wirksame Empfängnisverhütungsmethode anzuwenden. 8. ECOG-Performance-Status 0 oder 1 9. Adäquate Organfunktion, definiert als - Absolute Neutrophilenzahl ≥ 1,2 x 10^9/l - Hämoglobin ≥ 9 g/dl - Thrombozyten ≥ 75 x 10^9/l - Prothrombinzeit / International Normalized Ratio (INR) und Partielle Thromboplastinzeit ≤ 1,5 x ULN (upper limit of normal) - Albumin ≥ 2,5 g/dl - Gesamtbilirubin ≤ 1,5 x ULN - Aspartataminotransferase (AST) und Alaninamino-transferase (ALT) ≤ 2,5 x ULN - Kreatinin-Clearance ≥ 50 ml/min nach der Cockcroft-Gault-Formel - LVEF (left ventricular ejection fraction) ≥ LLN (lower limit of normal) im Echokardiogramm <u>Ausschlusskriterien:</u> 1. Vorbehandlung mit einem BRAF-Inhibitor oder einem MEK-Inhibitor 2. Vorangegangene systemische Krebstherapie zur Behandlung des Melanoms im Stadium IIIc oder im Stadium IV (frühere systemische Behandlung in der adjuvanten Situation erlaubt) 3. Große chirurgische Eingriffe, umfangreiche Strahlentherapie, Chemotherapie mit Spättoxizität, biologische Therapie oder Immuntherapie innerhalb von 21 Tagen vor der Randomisierung oder tägliche bzw. wöchentliche Chemotherapie ohne Potenzial für eine Spättoxizität innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung 4. Behandlung mit anderen Medikamenten, die sich noch in der klinischen Prüfung befinden, innerhalb von 28 Tagen (bzw. 5 Halbwertszeiten) vor Studienbeginn 5. Einnahme von laut Studienprotokoll verbotenen Begleitmedikamenten 6. Vorgeschichte einer anderen malignen Erkrankung (Ausnahmen: Patienten, die seit mindestens 3 Jahren krankheitsfrei sind, oder Patienten mit einem vollständig reseziertem, nicht-melanozytärem Hautkrebs) 7. Schwerwiegende oder instabile vorbestehende Erkrankung, psychische Störung oder anderer Zustand, der die Sicherheit des Patienten, die Fähigkeit zur Einwilligungserklärung oder die Compliance in Bezug auf die studienspezifischen Maßnahmen beeinträchtigen könnte 8. Bekannte Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV), dem Hepatitis-B-Virus (HBV) oder dem Hepatitis-C-Virus (HCV) 9. Patienten mit Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		10. Vorliegen von Hirnmetastasen mit folgenden Ausnahmen: - alle bekannten Läsionen wurden mit Hilfe eines chirurgischen Eingriffs oder einer stereotaktischen Strahlentherapie erfolgreich behandelt ODER - Bestätigung, dass noch vorhandene Hirnläsionen für mindestens 12 Wochen vor der Randomisierung stabil waren, UND - Patient ist asymptomatisch ohne Notwendigkeit einer Corticosteroid-Behandlung für einen Zeitraum von mindestens 4 Wochen vor der Randomisierung UND - keine Einnahme von enzyminduzierenden Antiepileptika für mindestens 4 Wochen vor der Randomisierung - bei nicht mehr vorliegenden Hirnmetastasen muss außerdem eine Bestätigung für die Abwesenheit von Läsionen für einen Zeitraum von mindestens 12 Wochen vor der Randomisierung vorliegen 11. Vorgeschichte oder Anzeichen eines kardiovaskulären Risikos einschließlich - LEVF < LLN - QTcB-Intervall ≥ 480 ms - klinisch signifikante, unkontrollierte Arrhythmie - Vorgeschichte (d.h. innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung) eines akuten Koronarsyndroms oder einer koronaren Angioplastie - kongestive Herzinsuffizienz ≥ Klasse II nach NYHA - therapierefraktäre Hypertonie definiert als systolischer Blutdruck > 140 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck > 90 mmHg ohne Möglichkeit zur Korrektur durch eine antihypertensive Therapie - Benutzung eines intrakardialen Defibrillators oder eines permanenten Schrittmachers - bekannte kardiale Metastasen - anormale Herzklappen-Morphologie (≥ Grad 2) 12. Vorliegen eines nicht einstellbaren gestörten Elektrolythaushalts bzw. eines Long-QT-Syndroms oder Einnahme von Medikamenten, die das QT-Intervall verlängern 13. Vorgeschichte oder Anzeichen/Risiko für einen Netzhautvenenverschluss oder eine Retinopathia centralis serosa, definiert als - Vorliegen von Prädispositionsfaktoren für einen Netzhautvenenverschluss oder eine Retinopathia centralis serosa - sichtbare pathologische Veränderung der Retina, die als Risikofaktor für einen Netzhautvenenverschluss oder eine Retinopathia centralis serosa gewertet wird 14. Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Medikamenten, die chemisch mit den Studienmedikamenten verwandt sind, gegenüber deren Trägerstoffe oder Dimethylsulfoxid (DMSO) 15. Stillende Frauen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	193 Zentren in 28 Ländern (Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Irland, Island, Italien, Kanada, Neuseeland, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Russland, Schweden, Spanien, Südkorea, Swasiland, Taiwan, Tschechien, UK, Ukraine, Ungarn, USA)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Interventionsgruppe (N = 352):</u> Dabrafenib (150 mg bid) und Trametinib (2 mg qd) zur oralen Einnahme <u>Kontrollgruppe (N = 352):</u> Vemurafenib (960 mg bid) zur oralen Einnahme Dabrafenib und Trametinib sollten jeweils morgens zur möglichst gleichen Uhrzeit eingenommen werden. Die Einnahme sollte dabei entweder mindestens eine Stunde vor einer Mahlzeit oder mindestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit mit einem Abstand von ungefähr 12 Stunden zwischen den beiden Dosierungen erfolgen. Vemurafenib wurde entsprechend den Vorgaben der Fachinformation eingenommen. Die Dauer der Behandlung war nicht vorgegeben und wurde bis zur Tumorprogression, inakzeptabler Toxizität, Tod oder Rückzug der Einwilligungserklärung fortgesetzt. Bei nicht zu tolerierenden Nebenwirkungen waren Dosisreduktionen oder Therapieunterbrechungen möglich. Im Kombinationstherapie-Arm war bei Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung einer Substanz die Fortsetzung der Behandlung mit der jeweils anderen Substanz weiterhin erlaubt. Eine Dosisreduktion unter 75 mg bid Dabrafenib bzw. 1 mg qd Trametinib war allerdings nicht gestattet. Bei Patienten, die auch diese Dosierungen nicht tolerieren konnten, musste die Therapie mit der entsprechenden Substanz beendet werden.
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	<u>Das primäre Zielkriterium war:</u> 1. Gesamtüberleben (overall survival, OS) - Zeit von der Randomisierung bis zum Tod durch jedwede Ursache - falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt des letzten Kontakts <u>Die wichtigsten sekundären Zielkriterien waren:</u> 1. Progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS) - Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Progression oder zum Tod durch jedwede Ursache - Evaluation der Krankheitsprogression mittels radiologischer bzw. photographischer Evidenz auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) - falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Tumorevaluation

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- bei Patienten, bei denen eine Progression nach längerem Loss-to-follow-up oder nach dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie festgestellt wurde, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Tumorevaluation vor dem Loss-to-follow-up bzw. vor dem Beginn der neuen antineoplastischen Therapie 2. Gesamtansprechrate (overall response rate, ORR) - Anteil der Patienten, die vom Beginn der Behandlung bis zur Tumorprogression oder dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie nach RECIST entweder ein bestätigtes partielles (partial response, PR) oder vollständiges Ansprechen (complete response, CR) zeigen - Tumorevaluation mittels radiologischer bzw. photographischer Evidenz auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) 3. Dauer des Ansprechens - Zeit vom erstmaligen Erreichen eines partiellen (PR) oder vollständigen Ansprechens (CR) bis zur ersten dokumentierten Progression oder zum Tod durch jedwede Ursache - Tumorevaluation mittels radiologischer bzw. photographischer Evidenz auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) - 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 festgestellt wurde, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten Tumorevaluation vor dem Loss-to-follow-up bzw. vor dem Beginn der neuen antineoplastischen Therapie 4. Sicherheit - kontinuierliche Überwachung und Klassifikation unerwünschter Ereignisse nach NCI (National Cancer Institute) CTCAE Version 4.0 bis 30 Tage nach der letzten Behandlung <u>Erhebungszeitpunkte</u> Tumorevaluation mittels radiologischer (MRT oder CT) sowie photographischer Evidenz zu Studienbeginn, alle 8 Wochen bis Woche 56 sowie danach alle 12 Wochen bis zur Progression Auch bei vorzeitigem Abbruch der Behandlung wurden für alle Patienten Daten in Bezug auf ihr Überleben sowie den Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie erhoben. Wenn zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs noch keine Krankheitsprogression vorlag, erfolgten außerdem weiterhin radiologische Untersuchungen bis zum Tod, der Progression, dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie oder dem Rückzug der Einwilligungserklärung.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	Geplante Rekrutierungszahl: 694 Zahl der tatsächlich rekrutierten Patienten: 704 (nach einer Randomisierung im Verhältnis 1:1 erhielten 352 Patienten Dabrafenib und Trametinib und 352 Patienten Vemurafenib)
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde unter Berücksichtigung des primären Endpunkts „Gesamtüberleben“ bestimmt. Um eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von 13,5 Monaten im Vemurafenib-Arm auf 20 Monate im Kombinationstherapie-Arm bzw. ein Hazard Ratio von 0,675 mit einer Power von 90% und einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 nachweisen zu können, wurde eine Mindestzahl von 288 Todesfällen errechnet. Basierend auf der Annahme einer 13-monatigen Rekrutierungsperiode, einer Rekrutierungsrate von 18 Patienten pro Monat in den ersten 6 Monaten bzw. 75 Patienten pro Monat in den darauffolgenden Monaten sowie einem Randomisierungs-Verhältnis von 1:1, ergab sich so ein Minimum von 694 zu rekrutierenden Patienten (Berechnung mit East 5.4 Software).
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine formelle Zwischenanalyse war geplant, nachdem sich 70% (n = 202) der Todesfälle für die finale Datenanalyse (N = 288) ereignet hatten. Die tatsächliche Zahl der Todesfälle zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse betrug 222. Um die Studie im Falle einer klaren Über- bzw. Unterlegenheit der Kombinationsbehandlung mit Dabrafenib und Trametinib vorzeitig beenden zu können, wurde eine Abbruchgrenze nach O’Brien-Fleming mit einer alpha spending Funktion nach Lan-DeMets generiert. Für die Zahl der zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse tatsächlich eingetretenen Todesfälle resultierte daraus ein nominales, zweiseitiges Signifikanzniveau von $p < 0,0214$ für den Abbruch aufgrund von Überlegenheit bzw. von $p > 0,2210$ für den Abbruch aufgrund von Unterlegenheit der Kombinationstherapie. Basierend auf den Ergebnissen dieser Analyse, in der sich die klare Überlegenheit der Kombinationstherapie im Hinblick auf das Gesamtüberleben zeigte, wurde die Studie am 14. Juli 2014 aufgrund außerordentlicher Wirksamkeit beendet. Die Nachbeobachtung in Bezug auf das Gesamtüberleben wird jedoch weiterhin fortgesetzt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mit Hilfe eines IVRS (Interactive Voice Response System).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 und war stratifiziert nach LDH-Wert zu Studienbeginn (normal / erhöht) und BRAF-V600-Mutationsstatus (V600E / V600K).
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	Vor Therapiebeginn wurde jedem Patienten mit Hilfe des IVRS eine Randomisierungsnummer zugeteilt, durch die der Patient einem der beiden Studienarme zugewiesen wurde.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	gewährleistet war	
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 erfolgte mit Hilfe eines IVRS. Nach Verifizierung aller verfügbaren Anforderungen kontaktierte das Studienpersonal des Zentrums das IVRS, durch das der Patient einem der beiden Studienarme zugewiesen wurde. Die Behandlungsfolge war dabei weder für das Studienpersonal noch für den Patienten vorherzusehen.
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, war sowohl Ärzten als auch Patienten die Zuteilung der Studienmedikation bekannt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Es wurden folgende relevante Analysepopulationen festgelegt: 1. FAS (Full Analysis Set)-Population - Auswertung aller randomisierten Patienten entsprechend dem Intention-to-treat (ITT)-Prinzip 2. Sicherheitspopulation - Auswertung aller Patienten, die mindestens eine Dosis der vorgesehenen Studienmedikation erhalten hatten, entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation („as treated“) <u>Statistische Methoden zur Bewertung relevanter Zielkriterien:</u> 1. Gesamtüberleben - Schätzung des Gesamtüberlebens mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode - Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven zwischen den Gruppen mittels eines Logrank-Tests stratifiziert nach LDH-Wert zu Studienbeginn (normal / erhöht) und BRAF-V600-Mutationsstatus (V600E / V600K) - Schätzung des Hazard Ratios und des zugehörigen 95%-Konfidenzintervalls nach der Methode von Pike 2. Progressionsfreies Überleben - Schätzung des progressionsfreien Überlebens mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode - Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven zwischen den Gruppen mittels eines Logrank-Tests stratifiziert nach LDH-Wert zu Studienbeginn (normal / erhöht) und BRAF-V600-Mutationsstatus (V600E / V600K) - Schätzung des Hazard Ratios und des zugehörigen 95%-Konfidenzintervalls nach der Methode von Pike

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		3. Gesamtansprechrate - Vergleich der Ansprechraten mit Hilfe eines Chi-Quadrat-Tests - Patienten mit unbekannten oder fehlenden Werten wurden als Non-Responder klassifiziert 4. Dauer des Ansprechens - Schätzung der Dauer des Ansprechens mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode (nur Responder) 5. Sicherheit - Zusammenfassung der Daten mittels deskriptiver Statistik
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen: Um Erkenntnisse über die Konsistenz des Therapieeffekts zu erhalten, wurde für die beiden Endpunkte „Gesamtüberleben“ und „Progressionsfreies Überleben“ eine Analyse des Effekts in folgenden präspezifizierten Subgruppen durchgeführt: - Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre) - Geschlecht (männlich / weiblich) - BRAF-V600-Mutationsstatus (V600E / V600K) - Krankheitsstadium nach AJCC bei Screening (IIIc, IVM1a, IVM1b / IVM1c) - LDH-Wert zu Studienbeginn (normal / erhöht) - Zahl der Läsionen zu Studienbeginn (< 3 / ≥ 3) - ECOG-Performance-Status zu Studienbeginn (0 / 1) - Viszerale Metastasierung zu Studienbeginn (ja / nein) - Vorangegangene Immuntherapie (ja / nein) Für die Gesamtansprechrate wurden a priori geplante Subgruppenanalysen zu den folgenden Merkmalen dargestellt: - Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre) - Geschlecht (männlich / weiblich) - BRAF-V600-Mutationsstatus (V600E / V600K) - LDH-Wert zu Studienbeginn (normal / erhöht) Außerdem wurden a priori geplante Subgruppenanalysen für verschiedene Endpunkte aus dem Komplex Verträglichkeit durchgeführt. Die Analyse erfolgte dabei getrennt nach Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre) und Geschlecht (männlich / weiblich). Sensitivitätsanalysen: Um den Einfluss verschiedener Prognoseparameter zu untersuchen, wurde für die Endpunkte „Gesamtüberleben“ und „Progressionsfreies Überleben“ jeweils ein Cox-Modell stratifiziert nach BRAF-V600-Mutationsstatus und LDH-Wert zu Studienbeginn unter schrittweiser Selektion von Kovariaten durchgeführt, wobei die Behandlung als feste Kovariate im Modell beibehalten wurde. Folgende Kovariaten wurden als mögliche prognostische Faktoren berücksichtigt: Alter, Geschlecht, vorangegangene Immuntherapie, ECOG-Status, Krankheitsstadium bei Screening und das Vorliegen viszeraler Metastasen sowie die Anzahl der Läsionen zu Studienbeginn. Das Signifikanzniveau für den Ein- und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ausschluss der Kovariaten wurde auf 0,05 gesetzt. Für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wurden außerdem folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt: - Wiederholung der primären Analyse unter Berücksichtigung einer symptomatischen Krankheitsprogression als Ereignis - Wiederholung der primären Analyse unter Berücksichtigung des Beginns einer neuen antineoplastischen Therapie als Ereignis - Wiederholung der primären Analyse unter Berücksichtigung einer Progression nach einem längeren Loss-to-follow-up oder nach dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie als Ereignis - Wiederholung der primären Analyse durch computergesteuerte Auswertung der durch den Prüfarzt beurteilten Läsionen gemäß den RECIST-Kriterien. <u>Adjustierung für multiples Testen</u>: Die Auswertung der sekundären Endpunkte sollte nur bei Nachweis eines signifikanten Unterschieds in Bezug auf den primären Endpunkt erfolgen (hierarchische Testprozedur). Eine Adjustierung des Typ-1-Fehlers in Bezug auf die Auswertung der sekundären Endpunkte war nicht vorgesehen.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Anzahl der randomisierten Patienten - Dabrafenib plus Trametinib: n = 352 - Vemurafenib: n = 352 b) Anzahl der tatsächlich behandelten Patienten: - Dabrafenib plus Trametinib: n = 350 - Vemurafenib: n = 349 c) Anzahl der bei der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigten Patienten: - Dabrafenib plus Trametinib: n = 352 - Vemurafenib: n = 352
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Anzahl der Patienten, die die Therapie zum Zeitpunkt der ersten Zwischenanalyse am 17. April 2014 beendet hatten (Sicherheits-population): 1. Dabrafenib plus Trametinib[*]: Beendigung der Therapie mit Dabrafenib: 181 von 350 (52%) - Krankheitsprogression (einschließlich Tod aufgrund einer Progression): n = 135 - unerwünschtes Ereignis[†]: n = 38 - Protokollverletzung: n = 1 - Entscheidung des behandelnden Arztes: n = 1 - Entscheidung des Patienten: n = 6

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Beendigung der Therapie mit Trametinib: 181 von 350 (52%) - Krankheitsprogression (einschließlich Tod aufgrund einer Progression): n = 139 - unerwünschtes Ereignis[†]: n = 35 - Protokollverletzung: n = 1 - Entscheidung des behandelnden Arztes: n = 1 - Entscheidung des Patienten: n = 5 2. Vemurafenib: 260 von 349 (74%) - Krankheitsprogression (einschließlich Tod aufgrund einer Progression): n = 200 - unerwünschtes Ereignis: n = 37 - Protokollverletzung: n = 1 - Entscheidung des behandelnden Arztes: n = 10 - Entscheidung des Patienten: n = 12
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der Einschreibungszeitraum war zwischen Juni 2012 und Oktober 2013. Die erste Zwischenanalyse fand am 17. April 2014 statt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Basierend auf den Ergebnissen der Zwischenanalyse vom 17. April 2014, in der die prädefinierte Grenze für einen vorzeitigen Studienabbruch aufgrund außerordentlicher Wirksamkeit überschritten wurde, wurde die Studie am 14. Juli 2014 auf Vorschlag des IDMC beendet. Zugleich wurde das Studienprotokoll dahingehend geändert, dass Patienten aus dem Vemurafenib-Arm ein Cross-over in den Kombinationstherapie-Arm gestattet wurde. Die Nachbeobachtung in Bezug auf das Überleben der Patienten sowie auf die Einnahme neuer antineoplastischer Medikamente wird noch solange fortgesetzt bis alle Patienten verstorben sind, die Einwilligungserklärung zurückgezogen haben, in der Beobachtung verloren gegangen sind oder ein Follow-up von mindestens 5 Jahren beendet haben (voraussichtlich bis September 2018). Ein zweiter Datenschnitt, bei dem weitere Daten zum Gesamtüberleben der Patienten ausgewertet wurden, erfolgte am 13. März 2015.

a: nach CONSORT 2010.

[*] im Kombinationsarm hatten 5 Patienten die Dabrafenib-Therapie bei Fortsetzung der Trametinib-Therapie sowie 5 Patienten die Trametinib-Therapie bei Fortsetzung der Dabrafenib-Therapie beendet

[†] insgesamt hatten 44 Patienten im Kombinationsarm die Therapie mit Dabrafenib und/oder Trametinib aufgrund unerwünschter Ereignisse abgebrochen

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

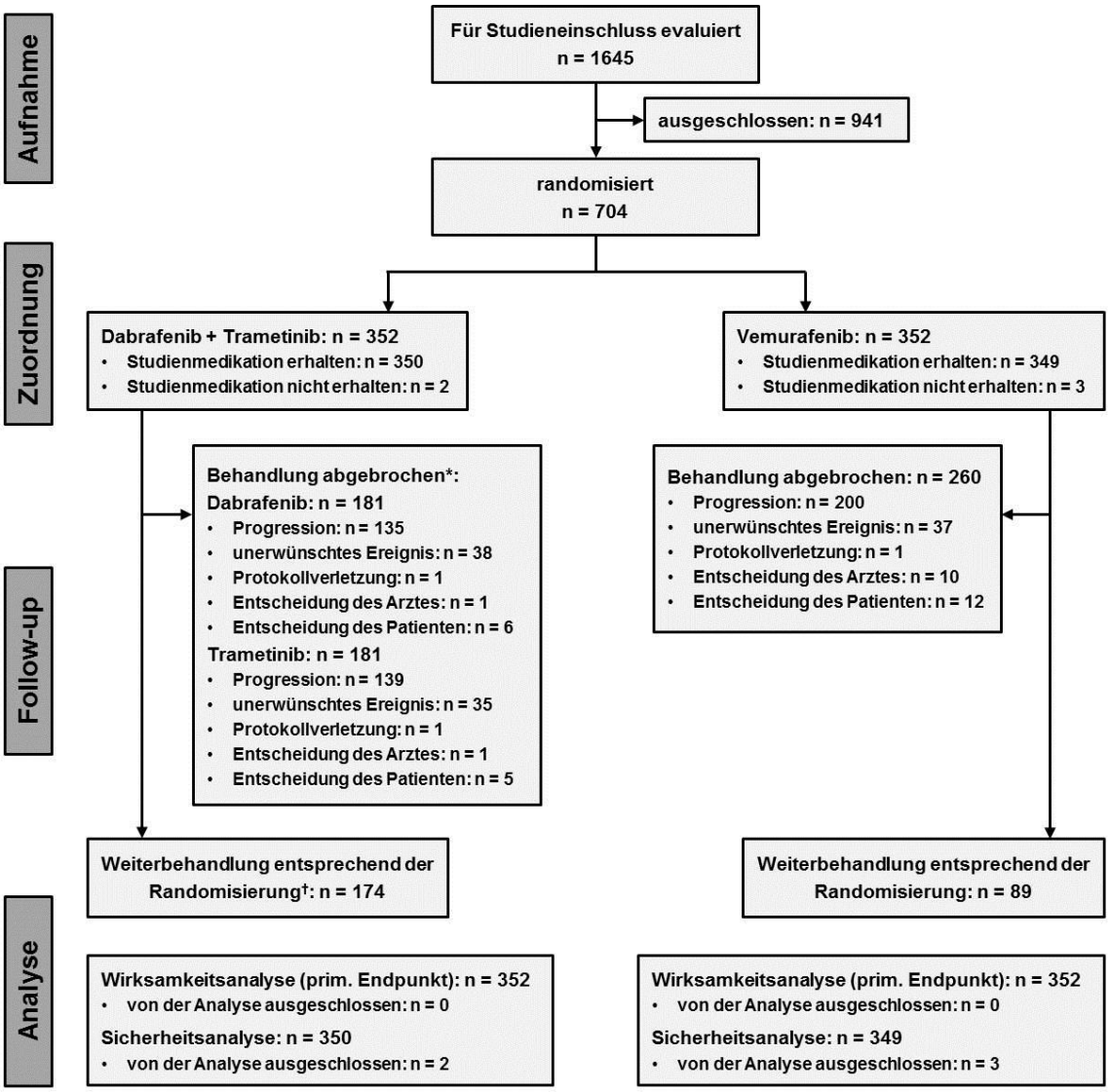


Abbildung 4-38: Flow-Chart zum Patientenfluss in der Studie COMBI-v (Interimsanalyse vom 17. April 2014)

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 4-69 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie COMBI-v

Studie: COMBI-v (MEK116513)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
GlaxoSmithKline. MEK116513: 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. Clinical Study Report. 2015 Jan 15.	(72)
Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. N Engl J Med. 2015;372(1):30-9.	(73)

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:

Es liegt eine randomisierte kontrollierte Studie vor (72;73).

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie (72;73). Aufgrund des Einsatzes von drei verschiedenen Medikamenten wäre eine Verblindung für den Patienten nicht zumutbar gewesen.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie (72;73). Aufgrund des Einsatzes von drei verschiedenen Medikamenten wäre eine Verblindung für den Patienten nicht zumutbar gewesen.

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 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;76-78). Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Studie COMBI-v daher als „niedrig“ eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie (72;73). Aufgrund des Einsatzes von drei verschiedenen Medikamenten 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:

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 Vemurafenib-Arm relevant höher als im Kombinationsarm (43% vs. 20% beim ersten Datenschnitt bzw. 51% vs. 34% beim zweiten Datenschnitt). Beim zweiten Datenschnitt muss außerdem der Einfluss des nach der Interimsanalyse erlaubten Cross-overs aus dem Vemurafenib-Arm in den Kombinationsarm berücksichtigt werden (8% der Patienten). Allerdings wirkt sich eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch die genannten Faktoren zuungunsten der Kombinationstherapie aus und führt somit eher zu einer Unterschätzung des Überlebensvorteils durch Dabrafenib und Trametinib.

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 des Einsatzes von drei verschiedenen Medikamenten 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 Vemurafenib-Arm relevant höher als im Dabrafenib-Trametinib-Arm (43% vs. 20% beim ersten Datenschnitt bzw. 51% vs. 34% beim zweiten Datenschnitt) (75). Dabei erhielten 22% bzw. 29% der Patienten unter Vemurafenib aber nur 12% bzw. 21% der Patienten unter der Kombinationstherapie nach der Krankheitsprogression Ipilimumab, dessen Effekt auf die Verlängerung des Gesamtüberlebens bei Patienten mit metastasiertem Melanom in randomisierten kontrollierten Studien gezeigt wurde (79;80). Beim zweiten Datenschnitt muss außerdem zusätzlich der Einfluss des nach der Interimsanalyse erlaubten Therapiewechsels von Patienten aus dem Vemurafenib-Arm in den Kombinationsarm berücksichtigt werden (8% der Patienten) (75). Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ deshalb als „hoch“ eingestuft. Da sich eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse sowohl durch den vermehrten Einsatz überlebensverlängernder Folgetherapien im Kontrollarm als auch durch das Cross-over von Patienten aus dem Kontroll- in den Interventionsarm jedoch zuungunsten der Kombinationstherapie auswirkt und somit eher in einer Unterschätzung des Überlebensvorteils durch die neue Therapie resultiert (74), führt dies – in Übereinstimmung mit der Vorgehensweise des IQWiG (46) – nicht zur Herabstufung der Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt (siehe Abschnitt 4.4.1).

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie (72;73). Aufgrund des Einsatzes von drei verschiedenen Medikamenten 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:

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 des Einsatzes von drei verschiedenen Medikamenten 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. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ daher als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Tumoransprechen – Gesamtansprechrate

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie (72;73). Aufgrund des Einsatzes von drei verschiedenen Medikamenten 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:

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 des Einsatzes von drei verschiedenen Medikamenten 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. 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:

Es handelt sich um eine offene Studie (72;73). Aufgrund des Einsatzes von drei verschiedenen Medikamenten 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:

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 des Einsatzes von drei verschiedenen Medikamenten 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. 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:

Es handelt sich um eine offene Studie (72;73). Aufgrund des Einsatzes von drei verschiedenen Medikamenten 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:

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:

Es ist von relevanten Unterschieden in der Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen auszugehen.

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 lagen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine relevante Verzerrung der Ergebnisse jedoch nicht ausgeschlossen werden. Da der Fragebogen nur bis 5 Wochen nach der Progression ausgefüllt wurde und das mediane progressionsfreie Überleben im Interventionsarm deutlich länger war als im Vergleichsarm (11,4 Monate vs. 7,3 Monate), muss zudem von einer erheblich längeren Beobachtungsdauer im Interventionsarm ausgegangen werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30)“ deshalb als „hoch“ eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie (72;73). Aufgrund des Einsatzes von drei verschiedenen Medikamenten 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:

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:

Es ist von relevanten Unterschieden in der Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen auszugehen.

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 lagen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine relevante Verzerrung der Ergebnisse jedoch nicht ausgeschlossen werden. Da der Fragebogen nur bis 5 Wochen nach der Progression ausgefüllt wurde und das mediane progressionsfreie Überleben im Interventionsarm deutlich länger war als im Vergleichsarm (11,4 Monate vs. 7,3 Monate), muss zudem von einer erheblich längeren Beobachtungsdauer im Interventionsarm ausgegangen werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)“ deshalb als „hoch“ eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie (72;73). Aufgrund des Einsatzes von drei verschiedenen Medikamenten 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:

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:

Es ist von relevanten Unterschieden in der Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen auszugehen.

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 lagen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine relevante Verzerrung der Ergebnisse jedoch nicht ausgeschlossen werden. Da der Fragebogen nur bis 5 Wochen nach der Progression ausgefüllt wurde und das mediane progressionsfreie Überleben im Interventionsarm deutlich länger war als im Vergleichsarm (11,4 Monate vs. 7,3 Monate), muss zudem von einer erheblich längeren Beobachtungsdauer im Interventionsarm ausgegangen werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)“ deshalb als „hoch“ eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie (72;73). Aufgrund des Einsatzes von drei verschiedenen Medikamenten 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:

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:

Es ist von relevanten Unterschieden in der Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen auszugehen.

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 lagen keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine relevante Verzerrung der Ergebnisse jedoch nicht ausgeschlossen werden. Da der Fragebogen nur bis 5 Wochen nach der Progression ausgefüllt wurde und das mediane progressionsfreie Überleben im Interventionsarm deutlich länger war als im Vergleichsarm (11,4 Monate vs. 7,3 Monate), muss zudem von einer erheblich längeren Beobachtungsdauer im Interventionsarm ausgegangen werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M)“ deshalb als „hoch“ eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie (72;73). Aufgrund des Einsatzes von drei verschiedenen Medikamenten 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:

Die Auswertung erfolgte gemäß internationalen Standards anhand der Sicherheitspopulation, d.h. aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation (350 der 352 Patienten in der Kombinationstherapie-Gruppe und 349 der 352 Patienten in der Vemurafenib-Gruppe) (72;73).

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 mediane Behandlungsdauer betrug 10,0 Monate im Interventionsarm im Vergleich zu 6,0 Monaten im Vergleichsarm. Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten ist von einer Verzerrung zuungunsten der Kombinationstherapie auszugehen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten erfolgte internationalen Standards entsprechend anhand der Sicherheitspopulation und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund des Einsatzes von drei verschiedenen Medikamenten 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 (87). Allerdings ist eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der deutlich längeren Behandlungs- und Beobachtungsdauer im Interventionsarm (mediane Behandlungsdauer 10,0 Monate) gegenüber dem Vergleichsarm (mediane Behandlungsdauer 6,0 Monate) nicht auszuschließen, da bei längerem Behandlungszeitraum mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse“ deshalb als „hoch“ eingestuft. Wegen der eindeutigen Richtung des Verzerrungspotenzials zuungunsten der Kombinationstherapie führt dies jedoch nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt (siehe Abschnitt 4.4).

Endpunkt: Verträglichkeit – Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie (72;73). Aufgrund des Einsatzes von drei verschiedenen Medikamenten 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:

Die Auswertung erfolgte gemäß internationalen Standards anhand der Sicherheitspopulation, d.h. aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation (350 der 352 Patienten in der Kombinationstherapie-Gruppe und 349 der 352 Patienten in der Vemurafenib-Gruppe) (72;73).

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 mediane Behandlungsdauer betrug 10,0 Monate im Interventionsarm im Vergleich zu 6,0 Monaten im Vergleichsarm. Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten ist von einer Verzerrung zuungunsten der Kombinationstherapie auszugehen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten erfolgte internationalen Standards entsprechend anhand der Sicherheitspopulation und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund des Einsatzes von drei verschiedenen Medikamenten 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 (87). Allerdings ist eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der deutlich längeren Behandlungs- und Beobachtungsdauer im Interventionsarm (mediane Behandlungsdauer 10,0 Monate) gegenüber dem Vergleichsarm (mediane Behandlungsdauer 6,0 Monate) nicht auszuschließen, da bei längerem Behandlungszeitraum mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Verträglichkeit – Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)“ deshalb als „hoch“ eingestuft. Wegen der eindeutigen Richtung des Verzerrungspotenzials zuungunsten der Kombinationstherapie führt dies jedoch nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt (siehe Abschnitt 4.4).

Endpunkt: Verträglichkeit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie (72;73). Aufgrund des Einsatzes von drei verschiedenen Medikamenten 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:

Die Auswertung erfolgte gemäß internationalen Standards anhand der Sicherheitspopulation, d.h. aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation (350 der 352 Patienten in der Kombinationstherapie-Gruppe und 349 der 352 Patienten in der Vemurafenib-Gruppe) (72;73).

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 mediane Behandlungsdauer betrug 10,0 Monate im Interventionsarm im Vergleich zu 6,0 Monaten im Vergleichsarm. Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten ist von einer Verzerrung zuungunsten der Kombinationstherapie auszugehen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten erfolgte internationalen Standards entsprechend anhand der Sicherheitspopulation und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund des Einsatzes von drei verschiedenen Medikamenten 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 (87). Allerdings ist eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der deutlich längeren Behandlungs- und Beobachtungsdauer im Interventionsarm (mediane Behandlungsdauer 10,0 Monate) gegenüber dem Vergleichsarm (mediane Behandlungsdauer 6,0 Monate) 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. Wegen der eindeutigen Richtung des Verzerrungspotenzials zuungunsten der Kombinationstherapie führt dies jedoch nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt (siehe Abschnitt 4.4).

Endpunkt: Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie (72;73). Aufgrund des Einsatzes von drei verschiedenen Medikamenten 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:

Die Auswertung erfolgte gemäß internationalen Standards anhand der Sicherheitspopulation, d.h. aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation (350 der 352 Patienten in der Kombinationstherapie-Gruppe und 349 der 352 Patienten in der Vemurafenib-Gruppe) (72;73).

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 mediane Behandlungsdauer betrug 10,0 Monate im Interventionsarm im Vergleich zu 6,0 Monaten im Vergleichsarm. Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten ist von einer Verzerrung zuungunsten der Kombinationstherapie auszugehen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten erfolgte internationalen Standards entsprechend anhand der Sicherheitspopulation und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund des Einsatzes von drei verschiedenen Medikamenten 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 (87). Allerdings ist eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der deutlich längeren Behandlungs- und Beobachtungsdauer im Interventionsarm (mediane Behandlungsdauer 10,0 Monate) gegenüber dem Vergleichsarm (mediane Behandlungsdauer 6,0 Monate) 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. Wegen der eindeutigen Richtung des Verzerrungspotenzials zuungunsten der Kombinationstherapie führt dies jedoch nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt (siehe Abschnitt 4.4).

Endpunkt: Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie (72;73). Aufgrund des Einsatzes von drei verschiedenen Medikamenten 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:

Die Auswertung erfolgte gemäß internationalen Standards anhand der Sicherheitspopulation, d.h. aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation (350 der 352 Patienten in der Kombinationstherapie-Gruppe und 349 der 352 Patienten in der Vemurafenib-Gruppe) (72;73).

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 mediane Behandlungsdauer betrug 10,0 Monate im Interventionsarm im Vergleich zu 6,0 Monaten im Vergleichsarm. Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten ist von einer Verzerrung zuungunsten der Kombinationstherapie auszugehen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten erfolgte internationalen Standards entsprechend anhand der Sicherheitspopulation und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund des Einsatzes von drei verschiedenen Medikamenten 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 (87). Allerdings ist eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der deutlich längeren Behandlungs- und Beobachtungsdauer im Interventionsarm (mediane Behandlungsdauer 10,0 Monate) gegenüber dem Vergleichsarm (mediane Behandlungsdauer 6,0 Monate) 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. Wegen der eindeutigen Richtung des Verzerrungspotenzials zuungunsten der Kombinationstherapie führt dies jedoch nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt (siehe Abschnitt 4.4).

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: