Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Trametinib (Mekinist®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 4 A

Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600-Mutation

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 20.04.2017

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **8**
Abkürzungsverzeichnis **10**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 13
4.2 Methodik 28
4.2.1 Fragestellung 28
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 29
4.2.3 Informationsbeschaffung 34
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 34
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 34
4.2.3.3 Suche in Studienregistern 35
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien 36
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 36
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 38
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 38
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 39
4.2.5.3 Meta-Analysen 44
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 46
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 52
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 54
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 55
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 56
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 56
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 58
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 59
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT 59
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 62
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 63
4.3.2 Weitere Unterlagen 63
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 63

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 63
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 64
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 64
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 64
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 67
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 67
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 67
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 68
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 68
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 68
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 70
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 70
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 70
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 70
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 73
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 75
4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 76
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 78
4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 78
4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 92
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 94
4.3.2.3.3.1 Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen ... 95
4.3.2.3.3.2 Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen ... 104
4.3.2.3.3.3 Tumoransprechen – weitere Untersuchungen ... 116
4.3.2.3.3.4 Verträglichkeit – weitere Untersuchungen ... 128
4.3.2.3.3.5 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 146
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 165
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 169
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 169
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 172
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 180
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 181
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 181
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 181
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 183
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 184
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 185
4.7 Referenzliste ... 186
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 195
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 202

Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 207
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) 222
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 264
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 267

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1 Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien für die Bewertung ... 15
Tabelle 4-2 Ausmaß des Zusatznutzens: Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie 25
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 52
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 52
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 55
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 56
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 57
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 58
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 58
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 59
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 59
Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 61
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 61
Tabelle 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 61
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 64
Tabelle 4-16: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 65
Tabelle 4-17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 65
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 66
Tabelle 4-19: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 66
Tabelle 4-20: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 68
Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 69
Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 69

Tabelle 4-23: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen ... 72
Tabelle 4-24: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 73
Tabelle 4-25: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 76
Tabelle 4-26: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 77
Tabelle 4-27: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 79
Tabelle 4-28: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen ... 82
Tabelle 4-29: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen ... 83
Tabelle 4-30 Verteilung der Studienpatienten der BRAF113928-Studie zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts am 08.08.2016 ... 87
Tabelle 4-31: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 92
Tabelle 4-32: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ... 94
Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunktes Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen ... 95
Tabelle 4-34 Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in weiteren Untersuchungen ... 96
Tabelle 4-35 Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen ... 98
Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunktes progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen ... 105
Tabelle 4-37 Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt progressionsfreies Überleben in weiteren Untersuchungen ... 106
Tabelle 4-38 Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen ... 108
Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunktes Tumoransprechen – weitere Untersuchungen ... 117
Tabelle 4-40 Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Tumoransprechen in weiteren Untersuchungen ... 118
Tabelle 4-41 Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen ... 120
Tabelle 4-42: Operationalisierung des Endpunktes Verträglichkeit – weitere Untersuchungen ... 129
Tabelle 4-43 Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit in weiteren Untersuchungen ... 130
Tabelle 4-44 Übersicht über die Ergebnisse zum Endpunkt Verträglichkeit – weitere Untersuchungen ... 131

Tabelle 4-45 Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit - Operationalisierungen „Unerwünschte Ereignisse“ und „Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“ . 132
Tabelle 4-46 Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit - Operationalisierung „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ 134
Tabelle 4-47 Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit - Operationalisierung „unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ 138
Tabelle 4-48 Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit - Operationalisierung „unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ nach Kategorie 139
Tabelle 4-49 Gegenüberstellung der Häufigkeiten der publizierten unerwünschten Ereignisse der häufigsten Chemotherapien mit den Häufigkeiten der unerwünschten Ereignisse unter der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie..... 144
Tabelle 4-50 Verträglichkeit der Chemotherapie (Chemotherapie-Arme der Studien PROFILE 1007 und PROFILE 1014) gegenüber der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie (Studie BRF113928)..... 145
Tabelle 4-51 Subgruppenanalysen für die Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben bei nicht-vorbehandelten Patienten in der Studie BRF113928..... 147
Tabelle 4-52 Subgruppenanalysen für die Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben und bei vorbehandelten Patienten in der Studie BRF113928. 149
Tabelle 4-53 Subgruppenanalysen für die Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben der Register-Analyse NGM Köln. 151
Tabelle 4-54 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Tumoransprechen bei nicht-vorbehandelten Patienten in der BRF113928 Studie 152
Tabelle 4-55 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Tumoransprechen bei vorbehandelten Patienten in der BRF113928-Studie..... 154
Tabelle 4-56 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Tumoransprechen in der NGM Köln Studie 156
Tabelle 4-57 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verträglichkeit bei nicht-vorbehandelten Patienten in der Studie BRF113928..... 157
Tabelle 4-58 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verträglichkeit, Operationalisierung „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ bei nicht-vorbehandelten Patienten in der Studie BRF113928 159
Tabelle 4-59 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verträglichkeit bei vorbehandelten Patienten in der Studie BRF113928..... 161
Tabelle 4-60 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verträglichkeit, Operationalisierung „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ bei vorbehandelten Patienten in der Studie BRF113928..... 163
Tabelle 4-61 Ausmaß des Zusatznutzens: Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie 178
Tabelle 4-62: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... 181
Tabelle 4-63 Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE. 196

Tabelle 4-64 Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE. 196
Tabelle 4-65 Bibliographische Literaturrecherche in COCHRANE Central Register of Controlled Trials. 197
Tabelle 4-66 Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE. 199
Tabelle 4-67 Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE. 200
Tabelle 4-68 Bibliographische Literaturrecherche in COCHRANE Central Register of Controlled Trials. 201
Tabelle 4-69 Suche im Studienregister ClinicalTrials.gov 202
Tabelle 4-70 Suche im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) 203
Tabelle 4-71 Suche im Studienregister International Clincal Trials Registry Platform (ICTRP) 203
Tabelle 4-72 Suche im Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund 204
Tabelle 4-73 Suche im Studienregister ClinicalTrials.gov 204
Tabelle 4-74 Suche im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR) 205
Tabelle 4-75 Suche im Studienregister International Clincal Trials Registry Platform (ICTRP) 205
Tabelle 4-76 Suche im Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund 206
Tabelle 4-77 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ... 265
Tabelle 4-78 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BRF113928 268
Tabelle 4-79 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Cardarella et al. 2013 275
Tabelle 4-80 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Ding et al. 2017 281
Tabelle 4-81 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie des NGM Köln 287

Abbildungsverzeichnis

Seite

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

Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> 62

Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 75

Abbildung 4 Ergebnisse für das Gesamtüberleben bei nicht-vorbehandelten Patienten in der Studie BRF113928: Kaplan-Meier Kurve und 95%-Konfidenzintervall. 99

Abbildung 5 Ergebnisse für das Gesamtüberleben bei nicht-vorbehandelten Patienten in der Studie Ding et al. 2017: Kaplan-Meier Kurve. 100

Abbildung 6 Ergebnisse für das Gesamtüberleben bei nicht-vorbehandelten Patienten in der Register-Analyse des NGM Köln: Kaplan-Meier Kurven 101

Abbildung 7 Ergebnisse für das Gesamtüberleben bei vorbehandelten Patienten in der Studie BFR113928: Kaplan-Meier Kurve und 95%-Konfidenzintervall 102

Abbildung 8 Ergebnisse für das Gesamtüberleben bei vorbehandelten Patienten in der Register-Analyse des NGM Köln: Kaplan-Meier Kurven 103

Abbildung 9 Ergebnisse für progressionsfreies Überleben bei nicht-vorbehandelten Patienten erhoben durch den Prüfarzt in der Studie BRF113928: Kaplan-Meier Kurve und 95%-Konfidenzintervall. 109

Abbildung 10 Ergebnisse für progressionsfreies Überleben bei nicht-vorbehandelten Patienten erhoben durch IRC in der Studie BRF113928: Kaplan-Meier Kurve und 95%-Konfidenzintervall 110

Abbildung 11 Ergebnisse für progressionsfreies Überleben bei nicht-vorbehandelten Patienten mit BRAF-V600E-Mutation versus Patienten mit einer anderen BRAF-Mutation in der Studie Cardarella et al. 2013: Kaplan-Meier Kurve. 111

Abbildung 12 Ergebnisse für progressionsfreies Überleben bei nicht-vorbehandelten Patienten mit BRAF-V600E-Mutation (n=24) versus BRAF-nicht-V600E-Mutation (n=4) in der Studie Ding et al. 2017: Kaplan-Meier Kurve. 112

Abbildung 13 Ergebnisse für progressionsfreies Überleben bei nicht-vorbehandelten Patienten in der Register-Analyse des NGM Köln: Kaplan-Meier Kurve. 113

Abbildung 14 Ergebnisse für progressionsfreies Überleben bei vorbehandelten Patienten erhoben durch den Prüfarzt in der Studie BRF113928: Kaplan-Meier Kurve und 95%-Konfidenzintervall. 114

Abbildung 15 Ergebnisse für progressionsfreies Überleben bei vorbehandelten Patienten erhoben durch IRC in der Studie BRF113928: Kaplan-Meier Kurve und 95%-Konfidenzintervall. 114

Abbildung 16 Ergebnisse für progressionsfreies Überleben bei vorbehandelten Patienten in der Register-Analyse des NGM Köln: Kaplan-Meier Kurve. 115

Abbildung 17 Wasserfall-Diagramm für nicht-vorbehandelte Patienten: Maximale Reduktion der Tumormasse gegenüber dem Ausgangswert erhoben durch den Prüfarzt in der Studie BRF113928..... 123

Abbildung 18 Wasserfall-Diagramm für nicht-vorbehandelte Patienten: Maximale Reduktion der Tumormasse gegenüber dem Ausgangswert erhoben durch IRC in der Studie BRF113928..... 124

Abbildung 19 Ergebnisse für Ansprechdauer bei nicht-vorbehandelten Patienten erhoben durch IRC und den Prüfarzt in der Studie BRF113928: Kaplan-Meier Kurven und 95%-Konfidenzintervalle..... 124

Abbildung 20 Wasserfall-Diagramm für vorbehandelte Patienten: Maximale Reduktion der Tumormasse gegenüber dem Ausgangswert erhoben durch den Prüfarzt in der Studie BRF113928..... 126

Abbildung 21 Wasserfall-Diagramm für vorbehandelte Patienten: Maximale Reduktion der Tumormasse gegenüber dem Ausgangswert erhoben durch IRC in der Studie 113928.. 127

Abbildung 22 Ergebnisse für Ansprechdauer bei vorbehandelten Patienten erhoben durch IRC und den Prüfarzt in der Studie BRF113928: Kaplan-Meier Kurven und 95%-Konfidenzintervalle..... 127

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ASCO	American Society of Clinical Oncology
bid	Bis in die (lat., zweimal täglich)
BRAF	Rapidly accelerated fibrosarcoma - Isoform B
BSC	Best supportive care
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Complete response
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCR	Disease control rate
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DoR	Duration of response
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EG	Europäische Gemeinschaft
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EMA	European Medicines Agency
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent review comittee
KI	Konfidenzintervall
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MTC	Mixed Treatment Comparison
NGM	Netzwerk Genomische Medizin
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NOS	Not otherwise specified
NSCLC	Non-small cell lung cancer
ORR	Overall response rate

OS	Overall survival
PFS	Progression-free survival
PR	Partial response
qd	Quaque die (lat., einmal täglich)
RCT	Randomized Controlled Trial
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SD	Stable disease
SGB	Sozialgesetzbuch
StD	Standardabweichung
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TNM	Tumor-Node-Metastasis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
u.a.	Unter anderem
UICC	Union International contre le Cancer
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 0)

– 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 Trametinib (Mekinist®) in Kombination mit Dabrafenib (Tafinlar®) bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit einer BRAF-V600-Mutation auf Grundlage der besten verfügbaren Evidenz zu ermitteln.

Gemäß der Festlegung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) wird die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt definiert:

- für Patienten ohne Vorbehandlung mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) 0, 1 oder 2: Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Gemcitabin oder Pemetrexed oder Paclitaxel oder Docetaxel oder Vinorelbin) oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen) oder Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel in Nanopartikel-Formulierung (nab-Paclitaxel). Für Patienten mit ECOG PS 2 kommt alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin in Betracht.

- für Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie: Docetaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie) oder Nivolumab. Für Patienten, bei denen eine Behandlung mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist (das heißt insbesondere Patienten mit ECOG PS 4, 3 oder gegebenenfalls 2) erfolgt der Vergleich gegenüber best supportive care (BSC).

Die Bewertung soll auf Basis der patientenrelevanten Endpunkte erfolgen.

Da sich der Zusatznutzen der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie gegenüber BSC implizit aus dem Zusatznutzen der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie gegenüber Chemotherapie ergibt, wird der Nachweis des Zusatznutzens im Folgenden lediglich für die Population derjenigen Patienten geführt, die für eine antiproliferative Therapie in Betracht kommen. So ist weder anzunehmen, dass die Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie bei Patienten mit schlechterem Allgemeinzustand keine Wirksamkeit zeigt, noch ist davon auszugehen, dass mit einer rein unterstützenden Behandlung in dieser Population ein besseres Behandlungsergebnis zu erzielen ist, als bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand, für die

die deutliche Unterlegenheit von BSC gegenüber der Chemotherapie bereits in verschiedenen Studien belegt wurde.

Datenquellen

Die Bewertung wurde auf Grundlage eines historischen Vergleichs als bester verfügbarer Evidenz vorgenommen. Hierzu wurden die Zulassungsstudie im vorliegenden Anwendungsgebiet (BRF113928) sowie eine von Novartis beauftragte retrospektive Patientendaten-Analyse des Netzwerks Genomische Medizin Köln (NGM Köln) und zwei in der bibliographischen Literaturrecherche als relevant beurteilte retrospektive Studien eingeschlossen (Cardarella et al. 2013 und Ding et al. 2017). Die durchgeführte systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library sowie die systematische Recherche in den Registern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und Klinische Prüfungen Pharm-Net.Bund sowie über das International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal bestätigte die Vollständigkeit des Studienpools. 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 der Kriterien ist in Tabelle 4-1 dargestellt.

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

Einschlusskriterien		
E1	Population	erwachsene Patienten (darunter ≥ zwei Patienten mit einer Mutation gemäß E2).
E2	Erkrankung	fortgeschrittenes BRAF-V600-positives NSCLC
E3	Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte wurde untersucht: • Gesamtüberleben • Progressionsfreies Überleben • Tumoransprechen • Dauer des Ansprechens auf Therapie • Krankheitssymptomatik • Gesundheitszustand • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit
E4	Intervention / Vergleichsintervention*	Intervention: Eine Behandlung mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib. Vergleichsintervention: Für nicht-vorbehandelte Patienten eine platinbasierte Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin) in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder Carboplatin + nab-Paclitaxel oder (nur für Patienten mit ECOG PS 2) eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin bzw. eine Therapie mit Pemetrexed, Docetaxel oder Nivolumab für vorbehandelte Patienten.
Ausschlusskriterien		
A1	Vollständigkeit der Veröffentlichung	Studien ohne Volltext-Publikation oder Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht, Studien, für die noch keine Ergebnisse oder nur fragmentäre Ergebnisse vorliegen.
A2	Publikationstyp	Review, Übersichtsartikel, Survey, Congress Abstract, Book Series, Case Report, Letter, Comment, Note, Editorial, Erratum, News.
A3	Studientyp	Tierexperimentelle Studien, *In-vitro*-Untersuchungen, gesundheitsökonomische oder andere biomathematische Modellrechnungen.
A4	Sprache	andere als deutsch oder englisch

*Bei randomisiert-kontrollierten Studien oder anderen vergleichenden Studien müssen Intervention und Vergleichsintervention zutreffen, bei nicht vergleichenden Studien nur Intervention oder Vergleichsintervention.

Abkürzungen: BRAF = rapidly accelerated fibrosarcoma - Isoform B; NSCLC = Non-small cell lung cancer

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

Die Bewertung wurde auf Grundlage der besten verfügbaren Evidenz vorgenommen. Da keine vergleichende Studie zur Nutzenbewertung der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie vorliegt, wurde ein historischer Vergleich durchgeführt, in den die interventionelle, nicht-randomisierte, nicht-vergleichende Zulassungsstudie BRF113928 sowie drei retrospektive Patientendaten-Analysen eingingen (Cardarella et al. 2013, Ding et al. 2017 und NGM Köln 2017). Zur Bewertung der Aussagekraft der vorgelegten Nachweise wurde außerdem das Verzerrungspotenzial der relevanten Studien unter endpunktspezifischen sowie endpunktübergereifenden Aspekten beurteilt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Bewertung beruht auf einem historischen Vergleich als bester verfügbarer Evidenz. Hierzu wurden die Zulassungsstudie im vorliegenden Anwendungsgebiet, die interventionelle, nicht-randomisierte, nicht-vergleichende Studie BRF113928, sowie drei retrospektive Patientendaten-Analysen eingeschlossen.

Die Studie BRF113928 (derzeit noch laufend) untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie bei 36 Patienten ohne Vorbehandlung sowie 57 Patienten nach mindestens einer vorherigen platinbasierten Chemotherapie. Alle Patienten weisen eine BRAF-V600E-Mutation auf. Die Ergebnisse für die zweckmäßige Vergleichstherapie gingen mittels dreier retrospektiver Studien in den historischen Vergleich ein: (1) Cardarella et al. untersuchten die Wirksamkeit der platinbasierten Chemotherapie bei Patienten mit BRAF-mutiertem NSCLC, darunter 18 Patienten mit einer V600E-Mutation. Hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte gingen ausschließlich Ergebnisse für Patienten mit V600E-Mutataion ein, davon 7 Patienten für die Endpunkte Tumoransprechen und progressionsfreies Überleben bzw. 12 Patienten für den Endpunkt Gesamtüberleben. (2) Ebenso untersuchten Ding et al. Patienten mit fortgeschrittenem BRAF-mutiertem NSCLC und platinbasierter Erstlinienchemotherapie (n=28). Davon wiesen 24 Patienten eine BRAF-V600E-Mutation und 4 Patienten eine andere BRAF-Mutation (nicht-V600-Mutation) auf. Die patientenrelevanten Endpunkte wurden für alle 28 Patienten berichtet. Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben wurde zusätzlich die Subgruppe der Patienten mit V600E-Status untersucht. (3) Die Register-Analyse des NGM Köln wertete die Patientendaten von insgesamt 44 Patienten mit mindestens einer Chemotherapie-Linie aus, davon 26 Patienten mit platinbasierter Erstlinienchemotherapie + Drittgenerationszytostatikum und fünf Patienten mit Zweitlinientherapie mit Docetaxel (± Nintedanib), Pemetrexed oder Nivolumab. Alle Patienten der Register-Analyse wiesen eine BRAF-V600E-Mutation auf.

Im historischen Vergleich wurden die Wirksamkeit und Sicherheit der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (platinbasierte Chemotherapie + Drittgenerationszytostatikum für Patienten ohne Vorbehandlung bzw. Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel oder eine Therapie mit Nivolumab für Patienten, die bereits eine platinbasierte Chemotherapie erhalten haben) untersucht. Die Ergebnisse lassen sich für die patientenrelevanten Endpunkte wie folgt zusammenfassen (Tabelle 4-2):

Gesamtüberleben

Unter der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie war das mediane Gesamtüberleben für nicht-vorbehandelte Patienten um mindestens 13,8 Monate länger als für die Patienten unter Chemotherapie (24,6 Monate vs. 10,8 Monate in Cardarella et al. bzw. 10,5 Monate unter zweckmäßiger Vergleichstherapie in der Register-Analyse des NGM Köln). Die 6- und 12-Monats-Überlebensraten lagen bei 91% und 70% unter Dabrafenib + Trametinib vs. 78% und 44% unter Chemotherapie (NGM Köln).

Das mediane Gesamtüberleben in der Studie von Ding et al. mit 14,7 Monaten für Patienten mit fortgeschrittenem BRAF-mutiertem NSCLC kann aufgrund von Unterschieden in der Operationalisierung nicht direkt dem Ergebnis der BRF113928 Studie gegenübergestellt werden. Gemessen wurde hier die Zeit ab Erstdiagnose und nicht die Zeit ab Therapiebeginn, wie in allen anderen eingeschlossenen Studien. Dennoch weist auch diese Studie auf einen Vorteil der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie im Vergleich zu Chemotherapie hin. In der BRF113928 Studie lag die Zeit von Erstdiagnose bis zum Therapiebeginn der Erstlinientherapie im Median bei 2,1 Monaten. Addiert man diesen Zeitraum zum medianen Überleben ab Erstlinientherapie ergibt sich eine Überlebenszeit von 26,7 Monaten ab Erstdiagnose für Patienten unter der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie im Vergleich zu 14,7 Monaten für die Patienten unter platinbasierter Chemotherapie in der Studie von Ding et al. Daraus ergibt sich eine Verlängerung der Überlebenszeit um ein Jahr, was einhergeht mit den Ergebnissen des historischen Vergleichs aus den weiteren eingeschlossenen Studien.

Für vorbehandelte Patienten lag die Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens bei 12,9 Monaten unter der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie im Vergleich zu Chemotherapie (18,2 Monate vs. 5,3 Monate). Die 6- und 12-Monats-Überlebensraten lagen bei 66% und 81% unter Dabrafenib + Trametinib vs. 25% und 0% unter Chemotherapie. Für die Vergleichsgruppe der vorbehandelten Patienten standen nur fünf Patienten aus der Register-Analyse des NGM Köln zur Verfügung, was die Aussagekraft für diese Patientenpopulation einschränkt.

Zusammenfassend zeigt die Analyse des Gesamtüberlebens mit einer Verbesserung des medianen Überlebens sowohl für nicht-vorbehandelte als auch für vorbehandelte Patienten um jeweils über ein Jahr einen überzeugenden und für die Patienten deutlich spürbaren Vorteil der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie gegenüber der Chemotherapie.

Progressionsfreies Überleben

Für nicht-vorbehandelte Patienten konnte das mediane progressionsfreie Überleben in der BRF113928 Studie noch nicht ermittelt werden. Jedoch liegt das 1. Quartil für das mediane progressionsfreie Überleben bereits bei 5,5 Monaten und damit über dem Median für die Vergleichstherapie. In den Chemotherapie-Studien lag das mediane progressionsfreie Überleben bei 4,1 Monaten bis 5,2 Monaten. Daher ist für nicht-vorbehandelte Patienten von einem Vorteil der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie auszugehen. Die 6-Monats-Rate für progressionsfreies Überleben lag bei 69% in der BRF113928 Studie vs. 41% unter Chemotherapie (NGM Köln).

Für vorbehandelte Patienten zeigte sich unter der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie eine Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens um 3,1 Monate im Vergleich zu Chemotherapie (8,6 Monate vs. 5,5 Monate). Die 6- und 12-Monats-Raten für progressionsfreies Überleben lagen bei 56% und 41% unter Dabrafenib + Trametinib vs. 27% und 0% unter Chemotherapie. Für die Vergleichsgruppe der vorbehandelten Patienten standen nur 5 Patienten aus der Register-Analyse des NGM Köln zur Verfügung, was die Aussagekraft für diese Patientenpopulation einschränkt.

Zusammenfassend zeigt die Analyse des Endpunktes progressionsfreies Überleben einen deutlichen Vorteil der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie gegenüber Chemotherapie insbesondere für nicht-vorbehandelte Patienten. Für vorbehandelte Patienten ist die Aussagekraft aufgrund der kleinen Chemotherapie-Population etwas eingeschränkt.

Tumoransprechen

In Bezug auf den primären Endpunkt Gesamtansprechrate (overall survival; ORR) zeigte sich eine deutlich höhere Tumoransprechrate unter der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie gegenüber Chemotherapie unabhängig von der Vorbehandlung. So wiesen bei Beurteilung durch das unabhängige Expertenkomitee (independent review comittee; IRC) 61,1% der nicht-vorbehandelten Patienten bzw. 63,2% der vorbehandelten Patienten unter der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie ein Therapie-Ansprechen auf (DCR 72,2% bzw. 70,2%). Die mediane Ansprechdauer (duration of response; DoR) konnte noch nicht ermittelt werden. Unter zweckmäßiger Vergleichstherapie lag das

Tumoransprechen der nicht-vorbehandelten Patienten nur bei 28,6% - 38,5% (disease control rate [DCR] 50,0% - 78,6%). Die mediane DoR lag unter Chemotherapie bei 4,1 Monaten (NGM Köln). Für die Vergleichsgruppe der vorbehandelten Patienten standen nur fünf Patienten zur Verfügung, von denen nur für zwei Patienten auswertbare Daten zum Ansprechen vorlagen: Die ORR lag bei 0% und die DCR bei 20%.

Zusammenfassend zeigt die Analyse des Tumoransprechens für nicht-vorbehandelte Patienten einen überzeugenden und deutlichen Vorteil der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie gegenüber der Chemotherapie. Die hohe Ansprechrate unter Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie zeigte sich auch für vorbehandelte Patienten, für die jedoch keine belastbaren Vergleichsdaten vorlagen.

Verträglichkeit

In der durchgeführten systematischen Literaturrecherche konnte keine Studie identifiziert werden, die Daten zur Verträglichkeit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600-Mutation berichtet. Daher konnte nur eine exemplarische Gegenüberstellung der Verträglichkeit der Dabrafenib-Trametinib-Therapie gegenüber Chemotherapie erfolgen. Dazu wurden publizierte Daten zur Verträglichkeit von Pemetrexed und Paclitaxel jeweils in Kombination mit einem Platinderivat, sowie Verträglichkeitsdaten zur Chemotherapie aus den PROFILE 1014 und 1007 Studien betrachtet.

Die mediane Behandlungsdauer für Patienten unter Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie (Spanne: 8,2 Monate bis 10,2 Monate) war in allen Studien deutlich länger als unter Chemotherapie (Spanne: 3,3 Monate bis 4,5 Monate). Aufgrund der längeren Behandlungsdauer mit der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie können für diese Patienten auch mehr unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche auftreten. Daraus lässt sich eine Verzerrung zuungunsten der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie ableiten.

In der Gesamtschau zeigt sich ein günstigeres Toxizitätsprofil der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie gegenüber der platinbasierten Chemotherapie mit Pemetrexed oder Paclitaxel für die Gegenüberstellung der hämatologischen sowie nicht-hämatologischen Toxizitäten. Die Betrachtung der Gesamtraten weist trotz erheblich längerer Expositionsdauern nicht auf einen Nachteil der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie hin. Lediglich die Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse war unter Chemotherapie niedriger als unter Dabrafenib + Trametinib, wobei hier die umfassendere Endpunkt-Definition in der BRF113928 Studie berücksichtigt werden muss. Insgesamt ist die Beurteilung des Endpunktes Verträglichkeit jedoch nur begrenzt möglich, da die betrachteten

Zielpopulationen hinsichtlich ihres Mutationsstatus Unterschiede aufweisen. Da es jedoch derzeit keinen Anhaltspunkt für ein abweichendes Toxizitätsprofil der Chemotherapie bei Patienten mit BRAF-V600-Mutation gibt, ermöglichen die dargestellten Daten unter Berücksichtigung der bekannten Verzerrung zuungunsten der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie dennoch die Schlussfolgerung, dass ein größerer Schaden durch die Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie nicht anzunehmen ist. Die Nebenwirkungen der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie sind insgesamt gut kontrollierbar und behandelbar.

Zusammenfassung

Wie die vorgelegten Daten zeigen, führt die Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu einer deutlichen Verbesserung des Tumoransprechens und zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. In Bezug auf den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich der Vorteil der Dabrafenib-Trametinib-Therapie jedoch am eindrucksvollsten: die Patienten mit einer Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie leben, unabhängig von der Therapielinie, mindestens ein Jahr länger als Patienten unter zweckmäßiger Vergleichstherapie. Diese deutliche Verlängerung der Überlebenszeit ist für Patienten in einer palliativen Therapiesituation als herausragende Verbesserung zu bewerten. Zugleich lässt sich schlussfolgern, dass ein größerer Schaden durch die Dabrafenib-Trametinib-Therapie nicht anzunehmen ist. Insgesamt verbleiben ausschließlich positive Aspekte der Dabrafenib-Trametinib-Therapie. Es ergibt sich aus den Ergebnissen der BRF113928 Studie sowie des historischen Vergleichs für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600-Mutation ein therapeutisch bedeutender, aus methodischen Gründen jedoch nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von Dabrafenib + Trametinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Prognose von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC ist nach wie vor außerordentlich schlecht. Unter der Standardchemotherapie liegt das mediane Gesamtüberleben bei etwa 8 bis 12 Monaten. Für Patienten mit BRAF-positivem NSCLC lagen die wenigen in der Literatur berichteten medianen Überlebenszeiten bei etwa einem Jahr. Auch die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet erhielten vor der Zulassung der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie eine nicht zielgerichtete anti-proliferative Therapie. Dies bedeutete für die betroffenen Patienten eine schlechtere Prognose im Vergleich zu NSCLC-Patienten mit anderen Treiber-Mutationen, für die bereits zielgerichtete Therapien existierten. So war das Ansprechen auf Therapie und die Prognose von Patienten mit fortgeschrittenem BRAF-

mutiertem NSCLC vor Einführung der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie erheblich schlechter als die Prognose für Patienten mit einem fortgeschrittenen EGFR- oder ALK-mutiertem NSCLC.

Mit der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie steht Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600-Mutation nun eine spezifische, zielgerichtete und effektive Therapieoption zur Verfügung, die höhere Remissionsraten bewirkt, die Krankheitsprogression verzögert und das Überleben für die Patienten deutlich spürbar verlängert.

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf einem historischen Vergleich zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es gingen vier Studien mit dem Evidenzgrad IV ein: die nicht-randomisierte, nicht-vergleichende Interventionsstudie BRF113928 (Zulassungsstudie) sowie drei retrospektive Patientendaten-Analysen. Es kann davon ausgegangen werden, dass aufgrund der Validität der Endpunkte sowie der konsistenten und hohen Effektstärke der Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte verlässliche Aussagen zum Zusatznutzen möglich sind.

Der Zusatznutzen der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Hinblick auf die Nutzenkategorien[1] Morbidität, Mortalität und Verträglichkeit begründet sich auf Grundlage der erbrachten Nachweise dabei wie folgt (Tabelle 4-2):

Mortalität

Der bedeutsamste Effekt der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie für die Patienten ist die deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber einer Behandlung mit Chemotherapie. Unabhängig von der Vorbehandlung der Patienten zeigte sich eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von mehr als einem Jahr, was einer Verdopplung der bisher unter Chemotherapie erreichten Überlebenszeit für Patienten mit fortgeschrittenem BRAF-V600-positivem NSCLC entspricht. Das mediane Gesamtüberleben unter Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie lag bei 24,6 Monaten für nicht-vorbehandelte Patienten sowie 18,2 Monaten für vorbehandelte Patienten vs. 10,5-10,8 Monate (ohne Vorbehandlung) sowie 5,3 Monaten (mit Vorbehandlung) unter Chemotherapie.

[1] Für die Nutzenkategorie Lebensqualität liegen keine Daten vor.

Es ist davon auszugehen, dass die dargestellte **deutliche Verlängerung der medianen Überlebenszeit** unter Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie um ein Jahr, was etwa einer Verdopplung der Überlebenszeit gegenüber Chemotherapie entspricht, aufgrund der Stärke des Effekts und der über alle Studien einheitlichen Effektrichtung nicht dem alleinigen Einfluss von Störgrößen zugeschrieben werden kann. Eine exakte Quantifizierung der Effektgröße z.B. über die Berechnung eines Hazard Ratios im Rahmen eines nicht-adjustierten historischen Vergleichs ist grundsätzlich mit einer hohen Ergebnisunsicherheit behaftet. In der vorliegenden Bewertung erscheint die statistische Quantifizierung des Zusatznutzens aus den Ergebnissen der eingeschlossenen Studien aufgrund der Unterschiede in den Studientypen als nicht adäquat. Nach den Kriterien der AM-NutzenV, unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und unter Berücksichtigung des eindeutig positiven Effekts auf die Überlebenszeit ergibt sich somit in der Nutzenkategorie „Mortalität“ ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, „weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt“ (AM-NutzenV §5 Absatz 7).

Morbidität

Es zeigte sich unabhängig von der Therapielinie ein positiver Effekt der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie gegenüber Chemotherapie auf das mediane progressionsfreie Überleben. Für nicht-vorbehandelte Patienten war das mediane progressionsfreie Überleben noch nicht evaluierbar, das 1. Quartil lag jedoch bereits bei 5,5 Monaten und damit über dem Median für die Vergleichstherapie (4,1 Monate bis 5,2 Monate). Für vorbehandelte Patienten zeigte sich eine Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens um 3,1 Monate (8,6 Monate vs. 5,5 Monate). Die Vorteile hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens weisen auch die entsprechenden Überlebensraten aus: so lag das 6-Monats-progressionsfreie Überleben für Patienten ohne Vorbehandlung bei 69% in der BRF113928 Studie vs. 41% unter Chemotherapie. Die entsprechenden 6- und 12-Monats-Raten für vorbehandelte Patienten lagen unter Dabrafenib + Trametinib bei 56% und 41% unter vs. 27% und 0% unter Chemotherapie.

In Bezug auf den primären Endpunkt ORR zeigte sich eine deutlich höhere Tumoransprechrate unter der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie gegenüber Chemotherapie unabhängig von der Therapielinie. So sprachen 61,1% der nicht-vorbehandelten Patienten und 63,2% der vorbehandelten Patienten auf die Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie an gegenüber nur 28,6%-38,5% der nicht-vorbehandelten Patienten, die ein Ansprechen auf platinbasierte Chemotherapie zeigten. Vorbehandelte Patienten zeigten eine ORR von 0% unter Chemotherapie, jedoch konnten für diese

Vergleichsgruppe nur fünf Patienten aus der Register-Analyse des NGM Köln ausgewertet werden, was die Aussagekraft entsprechend einschränkt.

Die gegenüber der Chemotherapie erreichte Verzögerung der Progression ist von hoher Patientenrelevanz, da die anhaltende Reduktion der Tumorlast und das längere progressionsfreie Überleben nicht nur durch die Verbesserung der Symptome, sondern auch durch die Wahrnehmung einer längerfristigen Krankheitskontrolle sowie den Abstand von einer lebensbedrohlichen Situation als spürbare Verbesserung der Erkrankung erfahrbar sind.

Es ist davon auszugehen, dass die dargestellte **Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie die Verbesserung des Tumoransprechens** unter der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie aufgrund der Stärke der Effekte und der über alle Studien einheitlichen Effektrichtung nicht dem alleinigen Einfluss von Störgrößen zugeschrieben werden können. Eine exakte Quantifizierung der Effektgrößen z.B. über die Berechnung von Hazard Ratios im Rahmen eines nicht-adjustierten historischen Vergleichs ist grundsätzlich mit einer hohen Ergebnisunsicherheit behaftet. In der vorliegenden Bewertung erscheint die statistische Quantifizierung des Zusatznutzens aus den Ergebnissen der eingeschlossenen Studien aufgrund der Unterschiede in den Studientypen als nicht adäquat. Nach den Kriterien der AM-NutzenV, unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und unter Berücksichtigung des eindeutig positiven Effekts auf die progressionsfreie Überlebenszeit und die Remissionsrate ergibt sich somit in der Nutzenkategorie „Morbidität“ ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, „weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt“ (AM-NutzenV §5 Absatz 7).

Verträglichkeit

Die Durchführung eines historischen Vergleichs war für die Kategorie „Verträglichkeit“ nicht möglich, da keine Vergleichsdaten für Patienten mit BRAF-mutiertem NSCLC identifiziert werden konnten. In der Gesamtschau zeigt sich ein günstigeres Toxizitätsprofil der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie gegenüber der platinbasierten Chemotherapie mit Pemetrexed oder Paclitaxel für die Gegenüberstellung der hämatologischen sowie nicht-hämatologischen Toxizitäten. Die Betrachtung der Gesamtraten weist trotz erheblich längerer Expositionsdauern nicht auf einen Nachteil der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie hin. Zwar ist die Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen unter Dabrafenib + Trametinib höher als unter Chemotherapie, jedoch muss hierbei die systematische Verzerrung bedingt durch eine erweiterte Definition der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in der BRF113928 Studie berücksichtigt werden. Aufgrund der längeren Behandlungsdauer mit der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie können für diese Patienten auch mehr

unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche auftreten. Daraus lässt sich eine weitere Verzerrung zuungunsten der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie ableiten. Aus den verfügbaren Ergebnissen ergeben sich unter Berücksichtigung der bekannten Verzerrung zuungunsten der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie keine Anhaltspunkte für einen größeren Schaden durch die Dabrafenib-Trametinib-Therapie. Der Zusatznutzen der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie wird somit nicht durch negative Effekte relativiert, eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist deshalb nicht gerechtfertigt.

Tabelle 4-2 Ausmaß des Zusatznutzens: Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Dabrafenib + Trametinib**	**Chemotherapie**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität			
Gesamtüberleben	Median – Monate; 95%-KI	Median – Monate; 95%-KI	**Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar**
Nicht-vorbehandelte Patienten	24,6 [11,7; NE]	10,8 [-][a] 10,5 [6,0; 17,8] [b] 14,7 [c] [-]≠	
Vorbehandelte Patienten	18,2 [14,3; NE]	5,3 [1,9; 11,2][b]	
Morbidität			
Progressionsfreies Überleben†	Median – Monate; 95%-KI	Median – Monate; 95%-KI	**Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar**
Nicht-vorbehandelte Patienten	NE	4,1 [2,2; 13,9] [a] 5,1 [3,0; 9,7] [b] 5,2 [c] [-]	
Vorbehandelte Patienten	8,6 [5,2; 16,8]	5,5 [0,6; 6,5] [b]	
Tumoransprechen†			**Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar**
Gesamtansprechrate			
Nicht-vorbehandelte Patienten	61,1%	28,6% [a] 38,5% [b] 28,6 [c]	
Vorbehandelte Patienten	63,2%	0 [b]	
Krankheitskontrollrate			
Nicht-vorbehandelte Patienten	72,2%	71,4% [a] 50,0% [b]	
Vorbehandelte Patienten	70,2%	20,0 [b]	
Lebensqualität			
Keine Daten verfügbar	-	-	-
Verträglichkeit*			
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse			**Zusatznutzen, Ausmaß: größerer/geringerer Schaden nicht belegt**
Unerwünschte Ereignisse Grad 3/4			
Nicht-vorbehandelte Patienten	56%	51%	
Vorbehandelte Patienten	61%	48%	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse			
Nicht-vorbehandelte Patienten	58%	28%	
Vorbehandelte Patienten	56%	25%	

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Dabrafenib + Trametinib**	**Chemotherapie**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten			
Nicht-vorbehandelte Patienten	19%	14%	
Vorbehandelte Patienten	21%	20%	
Unerwünschte Ereignisse	Gesamt (Grad 3/4)	Gesamt (Grad 3/4)	
Hämatologische Toxizität			
Anämie	11% (3%)	67% (10%) [e] 81% (19%) [d]	
Granulozytopenie	-	71% (35%) [d]	
Leukozytopenie	3% (0%)	84% (23%) [d]	
Neutropenie	3% (3%)	71% (45%) [e]	
Thrombozytopenie	-	11% (1%) [e] 55% (< 1%) [d]	
Febrile Neutropenie	-	3% (3%) [d]	
Nicht-hämatologische Toxizität			
Anorexie	-	58% (3%) [d]	
Arthralgie/Myalgie	22% (0%)	46% (5%) [e]	
Asthenie	11% (3%)	68% (15%) [e]	
Diarrhoe	36% (3%)	42% (10%) [d]	
Erbrechen	31% (8%)	58% (3%) [d]	
Erhöhte Tränensekretion	-	35% (0%) [d]	
Fatigue	31% (0%)	90% (26%) [d]	
Hautrötung	19% (3%)	29% (0%) [d]	
Infektionen	3% (0%)	26% (4%) [e]	
Motorische Neuropathie	-	6% (6%) [d]	
Nierentoxizität	3% (0%)	18% (< 1%) [e]	
Ototoxizität	3% (0%)	4% (0%) [e]	
Ödeme	33% (0%)	42% (0%) [d]	
Periphere Neuropathie	3% (0%)	54% (4%) [e]	
Sensorische Neuropathie	3% (0%)	23% (0%) [d]	
Stomatitis	-	42% (3%) [d]	
Überempfindlichkeit	-	7% (<1%) [e]	
Übelkeit	53% (0%)	81% (3%) [d]	
Übelkeit / Erbrechen	-	67% (12%) [e]	

[†] für die BRF113928 Studie werden die Ergebnisse der Evaluation durch das unabhängige Expertenkomitee (IRC) dargestellt

[≠] Die Operationalisierung des Endpunktes Gesamtüberleben in der Studie Ding et al. 2017 weicht von der Operationalisierung des Endpunktes in den übrigen Studien ab (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.1).

* Die Durchführung eines historischen Vergleichs zum Endpunkt Verträglichkeit war aufgrund der Datenlage nicht möglich. Daher erfolgte exemplarisch eine Gegenüberstellung mit den Gesamtraten unerwünschter Ereignisse unter Chemotherapie aus den PROFILE 1014 (nicht-vorbehandelte Patienten) und 1007 (vorbehandelte Patienten) Studien

Endpunktkategorie Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib	Chemotherapie	Ausmaß des Zusatznutzens
sowie mit den publizierten unerwünschten Ereignissen unter Paclitaxel oder Pemetrexed jeweils in Kombination mit Platin (nicht-vorbehandelte Patienten). Die mediane Behandlungsdauer für Patienten unter Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie (Spanne: 8,2 Monate bis 10,2 Monate) war in allen Studien deutlich länger als unter Chemotherapie (Spanne: 3,3 Monate bis 4,5 Monate). Aufgrund der längeren Behandlungsdauer mit der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie können für diese Patienten auch mehr unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche auftreten. Daraus lässt sich eine Verzerrung zuungunsten der Dabrafenib-Trametinib-Kombination ableiten. Zudem ergibt sich eine potentielle Verzerrung zuungusten der Dabrafenib-Trametinib-Therapie durch die erweiterte Definition der SUE in der BRF113928 Studie. Zusätzliche protokoll-spezifischen SUE umfassten: • Plattenepithelkarzinome der Haut • weitere neue primäre Malignome (außer Basalzellkarzinome) • Pyrexie im Kombination mit Niereninsuffizienz, Dehydration, schwerem Schüttelfrost oder niedrigem Blutdruck • Netzhautvenenverschluss oder Ablösung des Netzhautpigmentepithels • Abbruch der Therapie wegen der Verringerung der linksventrikulären Auswurffraktion, QT-Verlängerung oder Veränderungen der Leberwerte Abkürzungen: IRC = independent review committee; KI = Konfidenzintervall; NE = nicht erreicht; NSCLC = non-small cell lung cancer, SUE = schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. [a] Cardarella et al. 2013 [b] NGM Köln 2017 [c] Ding et al. 2017 [d] Shepherd et el. 2001 [e] Gatzemeier et al. 2000			

4.2 Methodik

Abschnitt 0 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 Trametinib (Mekinist®) in Kombination mit Dabrafenib (Tafinlar®) (nachfolgend „Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie“) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit einer BRAF-V600-Mutation auf Grundlage der besten verfügbaren Evidenz zu ermitteln.

Gemäß der Festlegung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) wird die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt definiert (1):

- für Patienten ohne Vorbehandlung mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) 0, 1 oder 2 gegenüber Cisplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (Gemcitabin oder Pemetrexed oder Paclitaxel oder Docetaxel oder Vinorelbin) oder Carboplatin in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Cisplatin-induzierte Nebenwirkungen) oder Carboplatin in Kombination mit Paclitaxel in

Nanopartikel-Formulierung (nab-Paclitaxel). Für Patienten mit ECOG PS 2 kommt alternativ zur platinbasierten Kombinationsbehandlung eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin in Betracht.

- für Patienten nach Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed (außer bei überwiegend plattenepithelialer Histologie) oder Nivolumab. Für Patienten bei denen eine Behandlung mit Docetaxel, Pemetrexed oder Nivolumab nicht angezeigt ist (das heißt insbesondere Patienten mit ECOG PS 4, 3 oder gegebenenfalls 2) erfolgt der Vergleich gegenüber best supporive care (BSC).

Die Bewertung soll hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte erfolgen. Für die Beantwortung der oben formulierten Fragestellung ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trials, RCTs) nicht möglich, da für die Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie in der vorliegenden Indikation bislang auschließlich eine nicht-randomisierte, nicht-vergleichende Studie (Zulassungsstudie BRF113928) durchgeführt wurde. Der Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie muss daher indirekt mittels eines historischen Vergleichs erfolgen. Dazu werden im Rahmen der geforderten systematischen Literaturrecherche alle Studien zur Dabrafenib-Trametinib-Kombinationsbehandlung sowie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet eingeschlossen, die Primärdaten berichten oder weitergehend analysieren, wie RCT, nicht-randomisierte vergleichende Studien, oder einarmige interventionelle Studien.

Da sich der Zusatznutzen der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie gegenüber BSC implizit aus dem Zusatznutzen der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie gegenüber Chemotherapie ergibt, wird der Nachweis des Zusatznutzens im Folgenden lediglich für die Population derjenigen Patienten, die für eine antiproliferative Therapie in Betracht kommen, geführt. So ist weder anzunehmen, dass die Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie bei Patienten mit schlechterem Allgemeinzustand keine Wirksamkeit zeigt, noch ist davon auszugehen, dass mit einer rein unterstützenden Behandlung in dieser Population ein besseres Behandlungsergebnis zu erzielen ist als bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand, bei deren Behandlung die deutliche Unterlegenheit von BSC gegenüber Chemotherapie bereits in verschiedenen Studien belegt wurde (2, 3).

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.

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation soll erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600-Mutation einschließen (4, 5).

Intervention

Die Intervention ist – entsprechend der Zulassung – Trametinib in einer Dosis von 2 mg einmal täglich in Kombination mit Dabrafenib in einer Dosis von 150 mg (zwei 75 mg-Kapseln) zweimal täglich (Tagesdosis 300 mg) (4, 5).

Vergleichsintervention

Die Vergleichsintervention ist gemäß dem Ergebnis des Beratungsgesprächs vom 02.03.2017 für nicht-vorbehandelte Patienten eine platinbasierte Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin) in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder Carboplatin + nab-Paclitaxel oder (nur für Patienten mit ECOG PS 2) eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin bzw. eine Therapie mit Pemetrexed, Docetaxel oder Nivolumab für vorbehandelte Patienten (1).

Endpunkte

Zum Nachweis des Zusatznutzens sollen patientenrelevante Endpunkte herangezogen werden, die die Verfahrensordnung des G-BA mit Mortalität, Morbidität und Lebensqualität angibt (6). Für das vorliegende Dossier werden dementsprechend und gemäß der für das vorliegende Anwendungsgebiet relevanten Zulassungsstudie (BRF113928) folgende patientenrelevante Endpunkte definiert:

- Mortalität
    - Gesamtüberleben

- Morbidität
    - Tumoransprechen
    - Progressionsfreies Überleben
    - Krankheitssymptomatik[2]
    - Gesundheitszustand[1]
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität[1]
- Verträglichkeit (therapiebedingte Morbidität)
    - Unerwünschte Ereignisse
    - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)
    - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
    - Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten
    - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

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) nicht möglich, da für die Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie in der Indikation fortgeschrittenes NSCLC mit BRAF-V600-Mutation keine RCT durchgeführt wurde. Die für das vorliegende Indikationsgebiet relevante Zulassungsstudie ist eine nicht-randomisierte, nicht-vergleichende Studie (BRF113928). Der Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie muss daher indirekt mittels eines historischen Vergleichs erfolgen. Dazu werden im Rahmen der geforderten systematischen Literaturrecherche alle Studien zur Dabrafenib-Trametinib-Kombinationsbehandlung sowie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet eingeschlossen, die Primärdaten berichten oder weitergehend analysieren, wie RCT, nicht-

[2] Die Endpunkte Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der BRF113928 Studie nicht untersucht.

randomisierte vergleichende Studien, oder einarmige interventionelle Studien. Tierexperimentelle Studien, In-vitro-Untersuchungen, Fallberichte oder Fallserien sowie biomathematische oder gesundheitsökonomische Modellrechnungen bleiben unberücksichtigt.

Publikationstypen

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 (Kongressabstract, Note, Erratum). Auch werden nicht systematische Übersichtarbeiten (unsystematischer Review oder Übersichtsartikel) oder andere Publikationen, die unsystematisch Ergebnisse anderer Studien berichten, kommentieren oder zusammenfassen, ausgeschlossen (Book Series, Survey, Comment, Letter, Editorial).

Sprache

Es werden nur Studien in deutscher oder englischer Sprache eingeschlossen.

Studiendauer

Es werden keine Einschränkungen bezüglich der Studiendauer vorgenommen.

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

Einschlusskriterien		
E1	Population	erwachsene Patienten (darunter ≥ zwei Patienten mit einer Mutation gemäß E2).
E2	Erkrankung	fortgeschrittenes BRAF-V600-positives NSCLC
E3	Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte wurde untersucht: • Gesamtüberleben • Progressionsfreies Überleben • Tumoransprechen • Dauer des Ansprechens auf Therapie • Krankheitssymptomatik • Gesundheitszustand • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit
E4	Intervention / Vergleichsintervention*	Intervention: Eine Behandlung mit Trametinib in Kombination mit Dabrafenib. Vergleichsintervention: Für nicht-vorbehandelte Patienten eine platinbasierte Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin) in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum oder Carboplatin + nab-Paclitaxel oder (nur für Patienten mit ECOG PS 2) eine Monotherapie mit Gemcitabin oder Vinorelbin bzw. eine Therapie mit Pemetrexed, Docetaxel oder Nivolumab für vorbehandelte Patienten.
Ausschlusskriterien		
A1	Vollständigkeit der Veröffentlichung	Studien ohne Volltext-Publikation oder Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht, Studien, für die noch keine Ergebnisse oder nur fragmentäre Ergebnisse vorliegen.
A2	Publikationstyp	Review, Übersichtsartikel, Survey, Congress Abstract, Book Series, Case Report, Letter, Comment, Note, Editorial, Erratum, News.
A3	Studientyp	Tierexperimentelle Studien, *In-vitro*-Untersuchungen, gesundheitsökonomische oder andere biomathematische Modellrechnungen.
A4	Sprache	andere als deutsch oder englisch

*Bei randomisiert-kontrollierten Studien oder anderen vergleichenden Studien müssen Intervention und Vergleichsintervention zutreffen, bei nicht vergleichenden Studien nur Intervention oder Vergleichsintervention.

Abkürzungen: BRAF = rapidly accelerated fibrosarcoma - Isoform B; NSCLC = Non-small cell lung cancer

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist 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 und dem Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Die bibliografische Literaturrecherche zielte primär darauf ab, alle Publikationen unabhängig vom Evidenzgrad im Indikationsbereich „BRAF-V600-positives NSCLC“ 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. Es erfolgte keine Beschränkung des Studientyps in den Datenbanken EMBASE und MEDLINE mit Hilfe des Filters nach Wong et al. auf „randomisierte kontrollierte Studie“ (7), um die Suche so breit wie möglich zu erhalten. Die Suche wurde am 05. Dezember 2016 durchgeführt. Eine Aktualisierung fand am 13. März 2017 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 "BRAF" und/oder „NSCLC" bzw. entsprechende Alternativbegriffe beschränkt. Die jeweiligen Suchstrategien und die Rechercheergebnisse sind in Anhang 4-B dokumentiert. Die Suche in den Studienregistern erfolgte am 06. Dezember 2016 sowie am 13. März 2017.

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 Selektion relevanter Studien erfolgte auf Grundlage der prädefinierten Selektionskriterien durch zwei Reviewer unabhängig voneinander. Publikationen, die mindestens eines der Ausschlusskriterien erfüllten bzw. eines der Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden jeweils ausgeschlossen. Zunächst erfolgte eine Sichtung der Treffer nach Titel und Abstract. Die Publikationen, die nach Titel und/oder Abstract als potentiell relevant beurteilt wurden, wurden im Volltext bestellt, erneut von zwei unabhängigen Personen gesichtet und anhand der prädefinierten Kriterien hinsichtlich ihrer Relevanz für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung bewertet. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung der Relevanz 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 Verzerrungspotential der relevanten Zulassungsstudie BRF113928 sowie der für den historischen Vergleich herangezogenen Studien unter endpunktspezifischen und endpunktübergreifenden Aspekten beurteilt. Dazu wurden der relevante Studienbericht (clinical study report, CSR) und die dazugehörigen Zusatzanalysen (8-10) inklusive der Volltextpublikation (11), die Ergebnisse einer Register-Analyse des NGM Köln (12) und zwei als relevant beurteilte Volltextpublikationen von Cardarella et al. 2013 sowie Ding et al. 2017 aus der systematischen Literaturrecherche (13, 14) herangezogen. Details zum Verzerrungspotenzial sind den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen. Auf eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte wurde verzichtet, da keine randomisierten Studien eingeschlossen wurden.

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 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[3]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[4] bzw. STROBE-Statements[5] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

[3] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[4] 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.
[5] 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.

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.

Das Design und die Methodik der relevanten Zulassungsstudie BRF113928 wurden anhand des vorliegenden Studienprotokolls sowie der dazugehörigen Volltextveröffentlichung detailliert beschrieben. Es handelt sich bei der Studie BRF113928 um eine interventionelle, nicht-randomisierte, nicht-vergleichende Studie, die drei Patientenkohorten untersucht.

Bei den Studien, die für den historischen Vergleich zur Beurteilung des Zusatznutzens der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie eingeschlossen wurden, handelt es sich um nicht-interventionelle, retrospektive Studien, die Patientendaten analysieren. Die retrospektive Register-Analyse des NGM Köln wurde von Novartis beauftragt und untersucht die Therapie und Prognose von 44 Patienten mit fortgeschrittenem BRAF-V600-positiven NSCLC in Deutschland vor der Einführung der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie (12). Bei den Volltextpublikationen von Cardarella et al. sowie Ding et al. handelt es sich ebenfalls um retrospektive Untersuchungen von Patientendaten, die im Rahmen der geforderten systematischen bibliographischen Recherche eingeschlossen wurden (13, 14).

Die üblichen Standards zur Beschreibung von Studien (CONSORT, STROBE, TREND) wurden nicht für die Beschreibung derartiger Studien oder Volltextpublikationen entwickelt. Daher kann sich die Beschreibung der im vorliegenden Dossier eingebrachten Studien an publizierten Standards nur grob orientieren.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob

unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Patientencharakteristika

In Abschnitt 4.3.2.3.2.1 sind die Patientencharakteristika der Studienpopulationen innerhalb der einzelnen Behandlungsgruppen dargestellt. Die Beschreibung umfasst dabei, soweit in der jeweiligen Studie erhoben und dargestellt, demographische Charakteristika wie Alter, Geschlecht, Ethnie der Patienten sowie prognostische und krankheitsspezifische Faktoren, wie Raucherstatus, Histologie des Tumors und Daten zur Erfassung der Krankheitsschwere. Dazu wurde der physische Zustand der Patienten und ihre Möglichkeit zur Teilnahme am alltäglichen Leben mit Hilfe des ECOG PS erfasst und das Tumorstadium entsprechend der TNM (Tumor-Node-Metastasis)-Klassifikation angegeben. Außerdem wurden die Zeit seit Diagnose der Erkrankung und Vorbehandlungen dokumentiert.

Patientenrelevante Endpunkte

Als Zielgröße zum Nachweis des Zusatznutzens sollen patientenrelevante Endpunkte herangezogen werden, die die Verfahrensordnung des G-BA mit Mortalität, Morbidität und Lebensqualität angibt (6). Dabei wurden die folgenden in der BRF113928-Studie erhobenen Endpunkte als unmittelbar patientenrelevant eingestuft und für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen:

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben
- Tumoransprechen

Verträglichkeit (therapiebedingte Morbidität)

- Unerwünschte Ereignisse
- Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

Ergänzend dargestellt werden unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, die wie folgt definiert waren:

- Plattenepithelkarzinom der Haut/Keratoakanthom (cuSCC/KA)
- Fieber
- Behandlungsbedürftige maligne Tumore (außer cuSCC/KA und NSCLC)
- Nierenversagen
- Uveitis
- Überempfindlichkeit
- Pancreatitis
- Hyperglykämie
- Hauterkrankungen (außer cuSCC/KA)
- Diarrhoe
- Kardiale Erkrankungen
- Augenerkrankungen
- Pneumonitis
- Lebererkrankungen
- Ödeme
- Hypertonie
- Neutropenie
- Lungenembolie

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 (15). Auch in einem kürzlich

veröffentlichten Rapid Report des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur Bewertung von Surrogatendpunkten in der Onkologie wird das Gesamtüberleben als herausragendes Therapieziel beschrieben (16). Aufgrund der unbeeinflussbaren Definition des gemessenen Ereignisses wird häufig das Gesamtüberleben 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)-Kriterien (17). Im Gegensatz zum Gesamtüberleben ermöglicht das progressionsfreie Überleben die Beurteilung des therapiespezifischen Nutzens ohne Beeinflussung durch Effekte eventueller Folgetherapien, da ein Therapiewechsel in den meisten Studien – wie auch in der für die Bewertung relevanten Studie BRF113928 – erst nach der Progression vorgesehen ist (18, 19).

Für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, 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 (20). So geht dem Tod von onkologischen Patienten, insbesondere beim fortgeschrittenen NSCLC, in der Regel eine Progression der Erkrankung voraus (21, 22). Durch das Fortschreiten der Erkrankung kommt es außerdem zur Zunahme von krankheitsbedingten Symptomen wie Bluthusten, Atemnot, Schmerzen, Fatigue und Appetitlosigkeit, die mit einem allgemeinen Verlust an Lebensqualität sowie Einschränkungen in Bezug auf die Teilnahme am beruflichen und sozialen Leben assoziiert sind (23, 24). Auch die zunehmende Metastasierung führt zu einer steigenden Krankheitslast für den Patienten, beispielsweise bedingt durch die häufig sehr schmerzhaften, teilweise frakturgefährdeten Knochenmetastasen bzw. Hirnmetastasen, die eine oft ausgeprägte zentralnervöse Symptomatik hervorrufen (25-27). Daneben können alleine aufgrund des Wissens um die drohende Krankheitsprogression Ängste und Depressionen auftreten (28). Umgekehrt kann durch den Einsatz von Therapien, die die Tumorprogression hemmen, oftmals eine Stabilisierung der Tumorsymptomatik erreicht werden (23). 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. Des Weiteren können Folgetherapien, die mit dem Tumorprogress eingeleitet werden müssen und möglicherweise mit schweren Nebenwirkungen assoziiert sind, 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 (29). Die Zeit, die der Patient ohne Tumorprogression und damit ohne unmittelbare Todesängste verbringen kann, sowie der Abstand von einer lebensbedrohlichen Situation sind deshalb ebenfalls als unmittelbar patientenrelevant zu werten (28).

Tatsächlich zeigen Bridges und Kollegen in einer Patientenpräferenzstudie mit NSCLC-Patienten, dass eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens aus Patientensicht als direkter Vorteil wahrgenommen wird (30). Ähnliche Beobachtungen machen auch Mühlbacher und Bethge, die anhand eines Discrete Choice Experiments mit 211 NSCLC-Patienten im Stadium IV in Deutschland belegen, dass aus Patientensicht die zwei wichtigsten Entscheidungskriterien für die Wahl einer Therapie die Zeit ohne Tumorprogress sowie die Behandlung von tumorassoziierten Symptomen sind (31). Dementsprechend gehört die Messung des progressionsfreien Überlebens inzwischen bei einer Vielzahl von onkologischen Indikationen zum Standard (32). Auch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) spricht dem progressionsfreien Überleben in ihrer Leitlinie „Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man“ per se eine direkte Patientenrelevanz zu: "Prolonged PFS/DFS as such, however, is considered to be of benefit to the patient“ (33).

Tumoransprechen

Das Tumoransprechen umfasst im vorliegenden Nutzendossier die Gesamtansprechrate (overall response rate, ORR), die Krankheitskontrollrate (disease control rate, DCR), die Zeit bis zum ersten Ansprechen sowie die Dauer des Ansprechens. Die Gesamtansprechrate wird dabei als vollständiges (complete response, CR) oder partielles Ansprechen (partial response, PR) operationalisiert, während die Krankheitskontrollrate außerdem die Stabilisierung der Erkrankung über einen bestimmten Zeitraum erfasst. Wie das progressionsfreie Überleben werden auch die Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen jeweils mit Hilfe bildgebender Verfahren auf Basis der RECIST-Kriterien bestimmt (17).

Bei der Behandlung onkologischer Erkrankungen 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 (34). Durch die Reduktion der Tumorlast kann die tumorbedingte Symptomatik verringert, der Allgemeinzustand verbessert und die Progression der Erkrankung aufgehalten werden (20, 23). Das Erreichen eines Ansprechens ist bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC außerdem mit einer Verlängerung des Gesamtüberlebens verbunden (35). Als Parameter für die Morbidität des Patienten ist das Tumoransprechen damit in hohem Maße patientenrelevant.

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 BRF113928 erfolgte gemäß internationalen Standards und ist somit validiert. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden neben der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse[6], die Gesamtraten schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE[7]-Grad 3/4), schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und unerwünschter Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, ergänzend auch Ereignisse von besonderem Interesse gemäß MedDRA[8]-Kodierung dargestellt. Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse beinhalten bekannte spezifische Nebenwirkungen der Wirkstoffe Dabrafenib und Trametinib. Sie wurden a priori im Studienprotokoll definiert, basierend auf den Erkenntnissen aus den Studien für das maligne Melanom. Der Endpunkt „Verträglichkeit“ wurde lediglich im Rahmen der Zulassungsstudie BRF113918 untersucht. Da keine Daten zur Verträglichkeit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600-Mutation vorlagen, wurde exemplarisch das Nebenwirkungsprofil von Pemetrexed und Paclitaxel jeweils in Kombination mit einem Platin-Derivat dem der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie gegenübergestellt. Zusätzlich wurden die Gesamtraten schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad 3/4), schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und von Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten für nicht-vorbehandelte sowie vorbehandelte Patienten der Kontrollarme der Crizotinib-Studien PROFILE 1014 und PROFILE 1007 vergleichend dargestellt.

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

[6] Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, sondern wird lediglich ergänzend dargestellt, da in dieser Operationalisierung auch Ereignisse erfasst werden, die nicht patientenrelevant sind.
[7] CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events
[8] MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities

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[9] 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[10] 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[11] 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.

Da nur eine nicht-randomisierte, nicht-vergleichende Studie zur Intervention vorliegt, wurde keine Metaanalyse durchgeführt.

[9] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[10] *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.*
[11] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

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.

Die Tumorevaluation in der BRF113928 Studie wurde zu Studienbeginn und im Studienverlauf jeweils vom Prüfarzt und einem unabhängigen Expertenkomitee (Independent Review Committee; IRC) durchgeführt. Die Ergebnisse für alle Endpunkte, die mit dem Ansprechen auf Therapie (komplettes Ansprechen, CR; partielles Ansprechen, PR; Stabilisierung, SD) oder einer Tumorprogression (PD) assoziiert sind, konnten daher bezüglich der Endpunkt-Erheber (Prüfarzt versus IRC) miteinander verglichen und dementsprechend hinsichtlich ihrer Robustheit bewertet werden. Darüber hinausgehende Sensitivitätsanalysen waren im Rahmen des Studienprotokolls der Studie BRF113928 nicht geplant und wurden nicht durchgeführt. Für die Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden keine Sensitivitätsanalysen vor. Sensitivitätsanalysen im Rahmen meta-analytischer Untersuchungen wurden nicht dargestellt, da keine Meta-Analysen durchgeführt wurden.

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.

A priori geplante Subgruppenanalysen in der BRF113928 Studie

Für die Endpunkte Tumoransprechen und progressionsfreies Überleben waren Subgruppenanalysen zu den folgenden Merkmalen a priori geplant und wurden durchgeführt:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Ethnie (kaukasisch vs. asiatisch vs. afro-amerikanisch vs. andere)
- Raucherstatus (Nie-Raucher vs. Ex-Raucher vs. Raucher)
- ECOG PS (0 vs. ≥ 1)
- Anzahl vorangegangener anti-proliferativer Therapieregime für das metastasierte Stadium (1 vs. ≥ 2)

Für den Endpunkt Verträglichkeit waren Subgruppenanalysen zu den folgenden Merkmalen a priori geplant und wurden durchgeführt:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Ethnie (kaukasisch vs. asiatisch vs. afro-amerikanisch vs. andere)

Post hoc durchgeführte Subgruppenanalysen in der BRF113928 Studie

Um die Vorgaben des G-BA bezüglich der Untersuchung möglicher Einflussfaktoren durch Alter, Geschlecht, Krankheitsschwere bzw. -stadium sowie durch Zentrums- und Ländereffekte zu erfüllen, wurden darüber hinaus - sofern nicht a priori geplant - zusätzliche entsprechende Subgruppenanalysen für die Endpunkte Tumoransprechen, progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben und Verträglichkeit post hoc durchgeführt.

Neben den oben dargestellten, a priori festgelegten Subgruppen-Parametern, die gegebenenfalls auch a posteriori für alle in der Bewertung aufgeführten Endpunkte analysiert wurden, wurden zusätzlich für alle definierten Endpunkte Subgruppenanalysen nach den folgenden Merkmalen durchgeführt:

- Geographische Region (Nordamerika vs. Europa vs. Asien)
- Bestätigter BRAF-V600E-Status[12]

Aufgrund der geringen Patientenzahlen wurde auf eine Subgruppenanalyse für die Studienzentren verzichtet.

Subgruppenanalysen für die Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Subgruppenanalysen wurden in den Publikationen von Cardarella et al. sowie Ding et al. nicht dargestellt. Für die Register-Analyse des NGM Köln wurden die Subgruppenanalysen analog zum Studiendesign der BRF113928 Studie für alle eingeschlossenen Patienten sowie für die Patienten mit zweckmäßiger Vergleichstherapie je Therapielinie geplant. Aufgrund der kleinen Patientenzahlen wurden die Subgruppenanalysen nur für die nicht-vorbehandelten Patienten mit zweckmäßiger Vergleichstherapie (Cis- oder Carboplatin plus Drittgenerationszytostatikum; n=26) präsentiert, für die vorbehandelten Patienten wurden aufgrund der kleinen Patientenzahl (n=5) keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

[12] Die Population der Patienten mit bestätigter BRAF-V600E-Population wies eine zusätzlich durch den OncomineTM Universal Dx Test bestätigte BRAF-V600E-Mutation auf. Die Bestätigung des positiven BRAF-V600-E-Status lag zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts nur für etwa die Hälfte der eingeschlossenen Patienten vor. Daher wurde post-hoc eine entsprechende Subgruppenanalyse durchgeführt.

Methodik bei der Durchführung von Subgruppenanalysen

Die Ergebnisse für die definierten Endpunkte (z.B. Ansprechrate n (%), medianes PFS inklusive 95%-Konfidenzintervall, etc.) wurden für jede Subgruppe getrennt dargestellt. Zu beachten ist für alle Subgruppen-Analysen, dass aufgrund der zum Teil sehr kleinen Patientenzahlen für einzelne Subgruppen kaum valide Aussagen getroffen werden können. Zudem weisen die Subgruppenanalysen bei einem nicht-vergleichenden Studiendesign einen rein deskriptiven Charakter auf.

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[13]. 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“[14], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[15] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[16], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[17].

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

[13] *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.*
[14] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[15] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[16] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[17] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[18].

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.*

Nicht zutreffend.

[18] *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 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
<Studie 1>	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate	Medikament A,

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

Nicht zutreffend. Es wurden keine RCT im Anwendungsgebiet durchgeführt.

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

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

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**

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.

Im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche wurden folgende Datenbanken durchsucht: MEDLINE, EMBASE sowie das Cochrane Central Register of Controlled Trials. Die Suche wurde am 05.12.2016 durchgeführt und 13.03.2017 aktualisiert. Die dabei verwendeten Suchstrategien sind in Anhang 4-A dargestellt. In der Recherche wurden nach Entfernen der Duplikate insgesamt 1.308 Treffer identifiziert. Die Sichtung nach relevanten RCT aus diesem Pool erfolgte zunächst nach Titel und Abstract durch zwei unabhängige Reviewer anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien. Potentiell als relevant beurteile Publikationen wurden im Volltext bestellt und erneut anhand der definierten Kriterien auf Relevanz geprüft. Dies führte zum Ausschluss von allen 1.308 Publikationen.

Es wurde vorab kein Einschlusskriterium für RCT definiert, um zu gewährleisten, dass zunächst alle Studien, unabhängig vom Evidenzgrad, die Informationen zu den relevanten Endpunkten für die Zielpopulation enthalten, eingeschlossen werden können. Dies führte zum Einschluss von drei Publikationen in die Nutzenbewertung von Dabrafenib + Trametinib im vorliegenden Anwendungsgebiet (11, 13, 14). Bei der Publikation Planchard et al. 2016 (11) handelt es sich um die Veröffentlichung zur im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Zulassungsstudie und bei den retrospektiven Studien von Cardarella et al. 2013 (13) sowie Ding et al. 2017 (14) wurden Patienten mit NSCLC und BRAF-V600E-Mutation hinsichtlich der klinischen Charakteristika und Behandlungsergebnisse untersucht. Beide Studien sind nicht-vergleichend und werden daher erst in Abschnitt 4.3.2.3 berücksichtigt. Der Ablauf der Recherche ist im Flussdiagramm in Abbildung 1 dokumentiert.

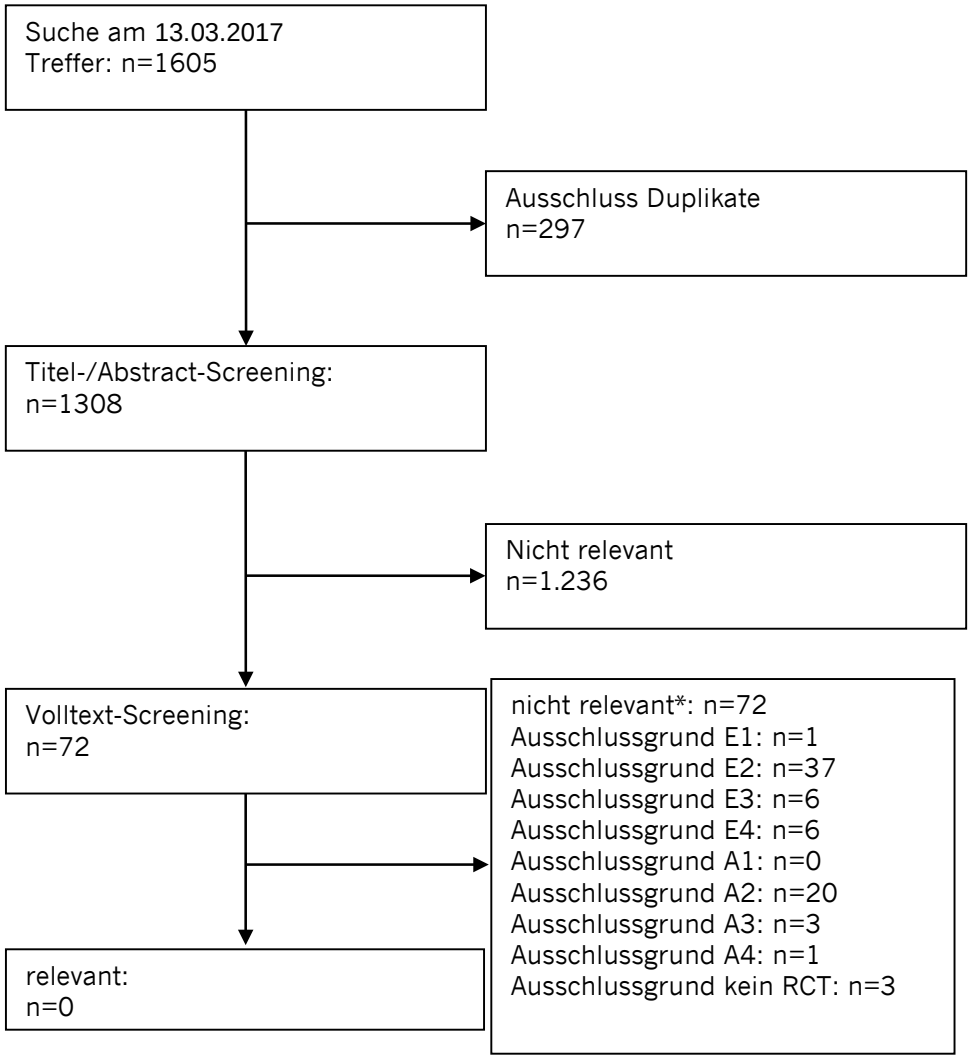

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

*Es kann mehr als ein Ausschlussgrund pro Studie zutreffen

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. 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 4-5: 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)**
<Studie 1>	clinicaltrials.gov [6, 7]	ja	nein	abgeschlossen

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 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 Recherche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und EU-CTR wurde am 06.12.2016 durchgeführt und am 13.03.2017 aktualisiert. Es wurden keine relevanten RCTs identifiziert.

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 Zwischenzeilen-überschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
<Studie 1>	ja	ja	nein	ja [5]	ja [6, 7]	ja [8]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						

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

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

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 4-7: 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**
<Studie 1>	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene, leichtes bis mittelschweres Asthma	<Gruppe 1> (n= 354) <Gruppe 2> (n= 347)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 6 Monate	Europa (Deutschland, Frankreich, Polen) 9/2003 – 12/2004	FEV1; Asthma-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

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

Studie	**<Gruppe 1>**	**<Gruppe 2>**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
<Studie 1>	xxx 250 µg, 1 Inhalation bid + Placebo 2 Inhalationen bid	yyy 200 µg, 2 Inhalationen bid + Placebo 1 Inhalation bid	Vorbehandlung: zzz 1000 µg pro Tag, 4 Wochen vor Studienbeginn Bedarfsmedikation: aaa

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

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter (Jahre)**	**Geschlecht w/m (%)**	***ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika*** ***z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig***
<Studie 1> <Gruppe 1> <Gruppe 2>				

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.

Nicht zutreffend.

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 4-10: 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			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

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

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – 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 4-12: 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 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> 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
<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 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend. Die Durchführung eines indirekten Vergleichs war aufgrund des Fehlens von RCTs mit Dabrafenib + Trametinib im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht möglich. Daher wurde keine Recherche zu Studien für indirekte Vergleiche durchgeführt.

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 4-15: 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 4-16: 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 4-17: 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 4-18: 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 4-19: 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 4-20: 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 4-21: 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 4-22: 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*

4.3.2.3.1.1 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 4-23: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
BRF113928	ja	ja	laufend, aber nicht mehr rekrutierend	seit August 2011 bis laufend	Kohorte A: Dabrafenib Monotherapie (150 mg zweimal täglich); Kohorte B: Dabrafenib (150 mg zweimal täglich) in Kombination mit Trametinib (2 mg einmal täglich) bei vorbehandelten Patienten*; Kohorte C: Dabrafenib (150 mg zweimal täglich) in Kombination mit Trametinib (2 mg einmal täglich) bei Patienten ohne Vorbehandlung .
CDRB436E1201	nein	ja	noch nicht rekrutierend	Oktober 2017 bis März 2020 (32 Monate)	Dabrafenib (150 mg zweimal täglich) in Kombination mit Trametinib (2 mg einmal täglich).
NGM Köln	nein	ja	abgeschlossen	Januar bis April 2017	Nicht- interventionelle Register-Analyse. Die Therapien wurden gemäß der klinischen Versorgungsrealitiät dargestellt (Patientendaten 2013 - 2017).

*Mindestens eine Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie.

Abkürzungen: NGM = Netzwerk Genomische Medizin

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

Stand: 13. März 2017

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

Tabelle 4-24: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
CDRB436E1201	Studie noch nicht rekrutierend; keine Ergebnisse.

4.3.2.3.1.2 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.

Im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche wurden folgende Datenbanken durchsucht: MEDLINE, EMBASE sowie das Cochrane Central Register of Controlled Trials. Die Suche wurde am 05.12.2016 durchgeführt und am 13.03.2017 aktualisiert. Die dabei verwendeten Suchstrategien sind in Anhang 4-A dargestellt. In der Recherche wurden nach Entfernen der Duplikate insgesamt 1.308 Treffer identifiziert. Die Sichtung nach relevanten Studien aus diesem Pool erfolgte durch zwei unabhängige Reviewer anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien zunächst nach Titel und Abstract. Als potentiell relevant beurteilte Publikationen wurden bestellt und erneut hinsichtlich der definierten Kriterien gesichtet. Dies führte zum Ausschluss von 1.305 Publikationen. Die Publikation der für das

vorliegende Anwendungsgebiet relevanten Zulassungsstudie von Planchard et al. 2016 (11) sowie zwei retrospektive Studien von Cardarella et al. 2013 (13) sowie Ding et al. 2017 (14) wurden eingeschlossen. Die Studie von Barlesi et al. 2016, die 13.906 Patienten auf das Vorliegen einer BRAF-Mutation sowie die 262 Patienten mit nachgewiesener BRAF-Mutation hinsichtlich der Endpunkte PFS und OS untersuchte, wurde ebenfalls anhand der bibliographischen Suche gefunden (36). Da die Studienpopulation jedoch nicht den gemäß Anwendungsgebiet definierten Einschlusskriterien „fortgeschrittenes NSCLC“ und BRAF-V600-Mutation“ entsprach, konnte die Studie nicht für den historischen Vergleich herangezogen werden.

Der Ablauf der Recherche ist im Flussdiagramm in Abbildung 3 dokumentiert.

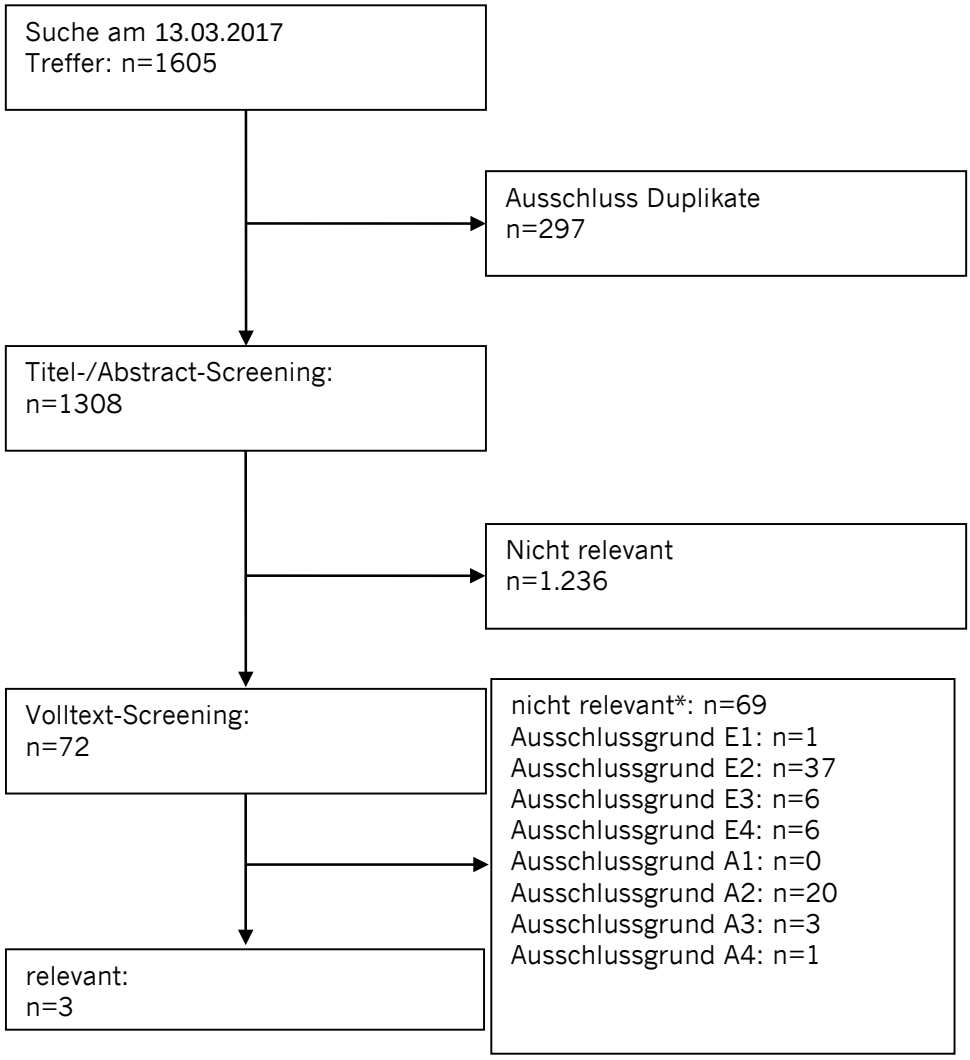

Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

*Es kann mehr als ein Ausschlussgrund pro Studie zutreffen.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. 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 4-25: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen 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)**
BRF113928	clinicaltrials.gov (37) clinicaltrialsregister.eu (38, 39) who.int/trialsearch (40-44) pharmnet-bund.de (45)	ja	ja	Laufend, aber nicht mehr rekrutierend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 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.

Stand: 13.03.2017

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen 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 4-26: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arznei-mittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
Studien zur Intervention						
BRF 113928	ja	ja	nein	ja (8, 9)	ja (37-45)	ja (11)
Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie						
Cardarella et al. 2013	nein	nein	ja	nein	nein	ja (13)
Ding et al. 2017	nein	nein	ja	nein	nein	ja (14)
NGM Köln 2017	nein	ja	nein	ja (12)	nein	nein

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.

Aus den Angaben in den Abschnitten 4.3.2.3.1.1 – 4.3.2.3.1.3 ergeben sich insgesamt vier relevante Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600-Mutation.

Die Studie BRF113928, die der Zulassungsbehörde übermittelt wurde, ist derzeit noch laufend, jedoch liegen bereits die Ergebnisse der Zwischenauswertungen (8-10) und eine Volltext-Publikation (11) vor.

Die Ergebnisse der Register-Analyse des NGM Köln liegen Novartis in Form von tabellarischen Auswertungen vor (12). Es wurden Daten zum Tumoransprechen, PFS und OS von insgesamt 44 Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600E-Mutation ausgewertet.

Aus der bibliographischen Recherche für den historischen Vergleich ergaben sich zwei relevante Volltext-Publikationen für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Cardarella et al. untersuchten Patienten mit BRAF-mutiertem NSCLC, darunter 18 Patienten mit einer V600E-Mutation. Für die Subgruppe von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600E-Mutation werden in der Veröffentlichung Ansprechraten, PFS und OS unter platinbasierter Erstlinienchemotherapie berichtet (13). Ding et al. untersuchten Patienten mit fortgeschrittenem BRAF-mutiertem NSCLC und platinbasierter Erstlinientherapie (n=28) [19]. Für diese Patientenpopulation werden in der Publikation Ansprechraten, PFS und OS unter platinbasierter Erstlinienchemotherapie berichtet. Zusätzlich wird für die Subgruppe von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600E-Mutation das mediane PFS nach platinbasierter Erstlinienchemotherapie berichtet.

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.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

[19] 24 Patienten weisen eine BRAF-V600E-Mutation und 4 Patienten eine andere BRAF-Mutation (G469A: n=3 und G469V: n=1) auf. Es erfolgte gemäß den Methoden 4.2 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) ein Einschluss der Publikation, da 85,7% der Patienten die gemäß Selektionskriterium E2 definierte Mutation aufwiesen und daher davon ausgegangen werden kann, dass verlässliche Aussagen zur Wirksamkeit der platinbasierten Chemotherapie bei BRAF-V600-mutiertem NSCLC aus den Angaben in dieser Publikation getroffen werden können.

Tabelle 4-27: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
BRF113918	Nicht-randomisierte, nicht-vergleichende offene Phase II Studie mit 3 Kohorten	Erwachsene mit fortgeschrittenem NSCLC (Stadium IV) mit BRAF-V600E-Mutation Kohorte A*: Dabrafenib Monotherapie Kohorte B: Dabrafenib in Kombination mit Trametinib bei vorbehandelten Patienten Kohorte C: Dabrafenib in Kombination mit Trametinib bei nicht-vorbehandelten Patienten	Kohorte A: n= 84* Kohorte B (vorbehandelte Patienten): n= 57 Kohorte C (nicht-vorbehandelte Patienten): n= 36	Studiendauer: bisher 4,5 Jahre; laufend Die Behandlung erfolgte bis zur Progression, dem Austreten von nicht-tolerablen Nebenwirkungen oder bis zum Tod. Das Studienende ist vorgesehen, wenn 70% der Patienten verstorben sind oder nicht mehr nachverfolgt werden können oder 5 Jahre nach dem der zuletzt eingeschlossene Patient die erste Dosis der Studienmedikation erhalten hat.	Europa (Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Norwegen, Spanien, Vereinigtes Königreich) USA Asien (Japan , Süd-Korea, Taiwan) 08/2011 – laufend	Primärer Endpunkt: Gesamtansprechrate (ORR) auf Dabrafenib (Kohorte A*) oder Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (Kohorten B und C); Sekundäre Endpunkte: Progressionsfreies Überleben (PFS) Dauer des Ansprechens (DoR) Gesamtüberleben (OS) Verträglichkeit von Dabrafenib (Kohorte A*) oder Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (Kohorten B und C) Weitere Endpunkte: u.a. Zeit bis zum Ansprechen (TTR)
Cardarella et al. 2013	Retrospektive Analyse von Patientendaten	Patienten mit NSCLC und BRAF-Mutation	Nicht-interventionelle Studie. Patienten mit	Mediane Nachbeobachtungs-zeit: 13,7 Monate (Spanne: 20 Tage bis	USA 07/2009 – 07/2012	Ansprechrate auf platinbasierte Erstlinien-Chemo-therapie

			NSCLC und BRAF-Mutation: n=36* Patienten mit NSCLC-Wildtyp (bezüglich BRAF, EGFR, KRAS und ALK): n=257* Subgruppenanalysen von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (Stadium IIIB oder IV) und BRAF-V600E-Mutation: n=7 (PFS und ORR); n=12 (OS)	10,3 Jahre)		Progressionsfreies Überleben (PFS) Gesamtüberleben (OS)
Ding et al. 2017	Retrospektive Analyse von Patientendaten	Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-Mutation	Nicht-interventionelle Studie. Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-Mutation: n=28, davon 24 Patienten mit BRAF-V600E-Mutation. Alle Patienten erhielten eine platinbasierte Erstlinientherapie.	Nicht angegeben. Patienten, mit einer molekularen Testung im Zeitraum Januar 2012 bis April 2016.	Asien (China)	Ansprechrate auf platinbasierte Erstlinien-Chemo-therapie Progressionsfreies Überleben (PFS) Gesamtüberleben (OS)
NGM Köln 2017	Retrospektive Register-Analyse von Patientendaten	Deutsche Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600E-Mutation	Nicht-interventionelle Studie. Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600E-Mutation: n=44, davon 26	Datenerhebung Januar -April 2017	Deutschland	Ansprechrate (ORR) Progressionsfreies Überleben (PFS) Gesamtüberleben (OS) für jeweils vorbehandelte und

	nicht-vorbehandelte Patienten mit zweckmäßiger Vergleichstherapie (Cis- oder Carboplatin plus Pemetrexed, Gemcitabin, Vinorelbin oder Paclitaxel) sowie 6 vorbehandelte Patienten, davon 5 mit Docetaxel (±Nintedanib), Pemetrexed oder Nivolumab, die in den historischen Vergleich einbezogen wurden.	nicht-vorbehandelte Patienten.
Mit * markierte Patientengruppen sind nicht relevant für die vorliegende Nutzenbewertung. †vom Zeitpunkt der Diagnose des metastasierenden Stadiums der Erkrankung. Abkürzungen: ALK = Anaplastische Lymphomkinase; BRAF = rapidly accelerated fibrosarcoma - Isoform B; EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor; KRAS = Kirsten rat sarcoma viral oncogene; NGM = Netzwerk Genomische Medizin; NSCLC = non-small cell lung cancer; TTR = time to response.		

Tabelle 4-28: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen

Studie	Dabrafenib-Trametinib-Kombinations-therapie	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Behandlungscharakteristika
BRF 113928	Kohorte A*: Monotherapie mit Dabrafenib 150 mg oral zweimal täglich (bid) Kohorte B (vorbehandelte Patienten): Kombinationstherapie mit Dabrafenib 150 mg zweimal täglich (bid) und Trametinib 2mg einmal täglich (qd) Kohorte C (nicht-vorbehandelte Patienten): Kombinationstherapie mit Dabrafenib 150 mg zweimal täglich (bid) und Trametinib 2mg einmal täglich (qd)	-	Die Behandlung erfolgte bis zur Progression oder bis zum Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse oder bis zum Tod. **Vorbehandlung** Kohorte B • mindestens eine Vorbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie und darunter Progression oder Rezidiv • nicht mehr als drei vorangegangene anti-proliferative Therapien Kohorte C • keine vorangegangene Chemotherapie für das metastasierte Stadium **Begleitmedikation** Begleitmedikation war erlaubt und musste dokumentiert werden.
Cardarella et al. 2013	-	Nicht-vorbehandelte Patienten: Platinbasierte Kombinations-chemotherapie, nicht näher definiert.	-
Ding et al. 2017	-	Nicht-vorbehandelte Patienten: Platinbasierte Kombinations-chemotherapie, nicht näher definiert.	-
NGM Köln 2017	-	Nicht-vorbehandelte Patienten: Platinbasierte Chemotherapie in Kombination mit einem Dritt-generationszytostatikum Vorbehandelte Patienten • Docetaxel: n=1 • Docetaxel+Nintedanib: n=2 • Nivolumab: n=1 • Pemetrexed: n=1	Im Therapieverlauf (nicht näher zeitlich zuordenbar) ist für 8 nicht-vorbehandelte und einen vorbehandelten Patienten zusätzlich eine Radiotherapie dokumentiert.

*Kohorte A ist für die vorliegende Nutzenbewertung der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie nicht relevant und wird daher nicht näher beschrieben.

Abkürzungen: bid = bis in die; qd = quaque die; u.a. = unter anderem

Tabelle 4-29: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen

Charakteristikum	BRF 113928		Cardarella et al. 2013	Ding et al. 2017	NGM Köln	
	Vorbehandelte Patienten N=57	Nicht-vorbehandelte Patienten N=36	N=18	N=28	Vorbehandelte Patienten N=5	Nicht-vorbehandelte Patienten N=26
Alter in Jahren						
Mittelwert (±StD)	65,1 (10,14)	67,8 (11,0)	-	64	60,0 (7,8)	65,7 (10,3)
Median	64	67	63	-	58	63
Spannweite	41-88	44-91	50-94	37-78	55 - 76	51 - 85
Alter nach Kategorie -n (%)						
< 65 Jahre	29 (51)	14 (39)	-	15 (54)	4 (80)	15 (58)
≥ 65 Jahre	28 (49)	22 (61)	-	13 (46)	1 (20)	11 (42)
Geschlecht – n (%)						
weiblich	28 (49)	22 (61)	10 (56)	16 (57)	2 (40)	12 (46)
männlich	29 (51)	14 (39)	8 (44)	12 (43)	3 (60)	14 (54)
Ethnie – n (%)						
kaukasisch	49 (86)	30 (83)	16 (88)	-	3 (60)	13 (50)
asiatisch	4 (7)	3 (8)	0	28 (100)	-	-
afro-amerikanisch	2 (4)	1 (3)	1(6)	-	-	-
andere	2 (4)	1 (3)	-	-	-	-
unbekannt	-	1 (3)	1 (6)	-	2 (40)	13 (50)
Raucherstatus –n (%)						
Nie-Raucher	16 (28)	10 (28)	5 (28)	-	1 (20)	6 (23)
Ex-Raucher	35 (61)	21 (58)	-	22 (79)**	4 (80)	14 (54)
Raucher	6 (11)	5 (14)	-	6 (21)	0 (0)	5 (19)
unbekannt	-	-	-	-	-	1 (4)
ECOG PS - n (%)						
0	17 (30)	13 (36)	-	ECOG PS	0 (0)	2 (17)
1	35 (61)	22 (61)	-	0-1: 20 (71)	0 (0)	7 (58)
2	5 (9)	1 (3)	-	≥ 2: 8 (29)	2 (100)	3 (25)
Fehlwerte	-	-	-		3	14
Krankheitsstadium – n (%)*						
I	0	0	2 (11)	-	0	0
II	0	0	1 (6)	-	0	0
IIIA	0	1 (3)	-	-	0	0
IIIB	0	0	2 (11)	17 (61)	0	2 (8)
IV	57 (100)	35 (97)	13 (72)	11 (39)	5 (100)	24 (92)
Erkrankungsdauer (in Monaten$^{\neq}$)						
N	55	36	-	-	5	25
Median	14,8	2,1	-	-	6,5$^{\neq}$	3,4$^{\neq}$
Spannweite	2,6-64,9	1,0-63,2	-	-	4,3-9,4$^{\neq}$	0-17,4$^{\neq}$

Charakteristikum	BRF 113928		Cardarella et al. 2013	Ding et al. 2017	NGM Köln	
	Vorbehandelte Patienten N=57	Nicht-vorbehandelte Patienten N=36	N=18	N=28	Vorbehandelte Patienten N=5	Nicht-vorbehandelte Patienten N=26
Histologie – n (%)						
Adenokarzinom	53 (93)	32 (89)	17 (94)	25 (89)	5 (100)	23 (89)
Adenosquamöses Karzinom	1 (2)	2 (6)	0		0 (0)	1 (4)
Bronchioalevoläres Karzinom	2 (4)	0	-	Nicht-Adeno-karzinom:	-	-
Großzelliges Karzinom	1 (2)	1 (3)	0	3 (11)	0 (0)	1 (4)
Plattenepithelkarzinom	-	-			0 (0)	1 (4)
NOS	-	-	1 (6)		-	-
Anderes NSCLC	-	1 (3)	-		0 (0)	0 (0)
Differenzierungsgrad – n (%)						
gut	7 (12)	5 (14)	-	-	-	-
mäßig	4 (7)	5 (14)	-	-	-	-
schlecht	14 (25)	6 (17)	-	-	-	-
undifferenziert	-	1 (3)	-	-	-	-
nicht erhebbar	32 (56)	18 (50)	-	-	-	-
Zahl der antiproliferativen systemischen Vortherapien -n (%)						
1	38 (67)	-	-	-	4 (80)	0 (0)
≥2	19 (33)	-	-	-	1 (20)	0(0)
Antineoplatische Vortherapie - n (%)						
Bevacicumab	11 (19)	-	-	-	-	-
Carboplatin	36 (63)	-	-	-	-	-
Cisplatin	24 (42)	-	-	-	-	-
Docetaxel	6 (11)	-	-	-	-	-
Erlotinib	3 (5)	-	-	-	-	-
Gefitinib	2 (4)	-	-	-	-	-
Gemcitabin	8 (14)	-	-	-	-	-
Paclitaxel	8 (14)	-	-	-	-	-
Pemetrexed	49 (86)	-	-	-	-	-
Verblindete Studienmedikation	1 (2)	-	-	-	-	-
Vinorelbin	3 (6)	-	-	-	-	-
Zahl der vorherigen Radiotherapien – n (%)						
0	41 (72)	-	-	-	0 (0)	0 (0)
≥1	16 (28)	-	-	-	1† (100)	8 (100)
Fehlwerte	-	-	-	-	4	18

Charakteristikum	BRF 113928		Cardarella et al. 2013	Ding et al. 2017	NGM Köln	
	Vorbehandelte Patienten N=57	Nicht-vorbehandelte Patienten N=36	N=18	N=28	Vorbehandelte Patienten N=5	Nicht-vorbehandelte Patienten N=26
Zeitraum von der letzten Progression bis Studienbeginn						
N	54	12	-	-	-	-
Median	1,2	1,7	-	-	-	-
Spannweite	1,1 - 14,7	0,1 - 7,4	-	-	-	-

*Die UICC-Klassifikation erfolgte gemäß der im Studienzeitraum gültigen 7. Auflage (46, 47).

** Nie- oder Ex-Raucher

† Acht nicht-vorbehandelte und ein vorbehandelter Patient erhielt im Krankheitsverlauf eine Radiotherapie, die jedoch nicht in einen zeitlichen Bezug zur Therapielinie gesetzt werden konnte, da hierzu keine Angaben vorlagen.

≠ Die Erkrankungsdauer in der NGM Köln Studie wurde abweichend von der BRF 113928 Studie in Wochen angegeben.

Abkürzungen: ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; NOS = not otherwise specified; NSCLC = Non-small cell lung cancer; StD = Standardabweichung; UICC = Union internationale contre le cancer

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.

BRF113928

Es handelt sich um eine nicht-vergleichende, nicht-randomisierte Studie in der drei Kohorten von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (Stadium IV) und BRAF-V600E-Mutation prospektiv untersucht wurden. Für das vorliegende Anwendungsgebiet relevant sind Kohorte B (vorbehandelte Patienten, die bereits mindestens eine platinhaltige Chemotherapie erhalten haben; n=57) und Kohorte C (nicht-vorbehandelte Patienten; n=36). Die Patienten in beiden Kohorten erhielten die Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie als Intervention. Die Dabrafenib-Dosis betrug 150 mg zweimal täglich und die Trametinib-Dosis betrug 2 mg einmal täglich. Alle Patienten erhielten die Studienmedikation bis zur Progression, Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse oder Tod. Auch nach der Progression konnten Patienten beider Studienarme die Therapie mit der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie fortführen, wenn sie nach Einschätzung des Prüfarztes weiterhin davon profitierten. Die Studie ist zum Zeitpunkt der Erstellung des Nutzendossiers noch laufend. Der erste Patient wurde am 05. August 2011 eingeschlossen.

Primäres Studienziel der BRF113928-Studie war die Evaluation des Tumoransprechens auf eine Monotherapie mit Dabrafenib (Kohorte A) bzw. auf eine Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie (Kohorte B und Kohorte C). Die Tumorevaluation erfolgte mittels der RECIST 1.1 Kriterien (17) durch den Prüfarzt und zusätzlich zur Validierung durch ein unabhängiges Expertenkomitee. Sekundäre Studienziele waren die Evaluation der Dauer des Tumoransprechens, des progressionsfreien Überlebens, des Gesamtüberlebens und der Sicherheit und Verträglichkeit der Studienmedikation. Weiterhin sollte die Pharmakokinetik in der Studienpopulation sowie Determinanten für die Variabilität der Pharmakokinetik untersucht werden.

Der primäre Endpunkt zur Erhebung des Tumoransprechens auf die Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie war die Gesamtansprechrate (overall response rate; ORR) erhoben durch den Prüfarzt mittels der RECIST 1.1 Kriterien (17). Weitere Wirksamkeitsendpunkte waren die Dauer des Ansprechens, das progressionsfreie Überleben (progression-free survival; PFS) und das Gesamtüberleben (overall survival; OS). Tumorevaluationen (Computer-Tomographie oder Magnet-Resonanz-Tomographie des Thorax) erfolgten zu Studienbeginn und nachfolgend alle 6 Wochen bis zur 36. Studienwoche, danach in 12-wöchigen Abständen bis zur Progression, zum Tod oder Studienabbruch. Auch bei vorzeitigem Abbruch der Behandlung wurde eine Tumorevaluation durchgeführt, wenn bis zu 6 Wochen vor Abbruch (oder bis zu 12 Wochen vor Abbruch nach der 36. Woche) keine Tumorevaluation dokumentiert war. Darüber hinaus wurden bei Patienten, die die Studie vorzeitig abbrachen, weiterhin das Überleben und die weitere Tumortherapie nachverfolgt.

Die Basischarakteristika der Patienten in den Kohorten B (vorbehandelte Patienten) und C (nicht-vorbehandelte Patienten) zu Studienbeginn waren ähnlich (Tabelle 4-29) (8-10). So lag das mediane Alter bei 64 und 67 Jahren, wobei der Anteil an Patienten unter 65 Jahren in Kohorte B höher als in Kohorte C war (51% und 39%). Der Anteil männlicher Patienten war ebenfalls höher in Kohorte B als in Kohorte C (51% und 39%). Die meisten Patienten waren kaukasischer Abstammung in beiden Patientenkohorten und überwiegend ehemalige Raucher. Etwa 90% der Patienten in beiden Studienarmen wiesen außerdem ein Adenokarzinom auf, was der typischen Histologie eines BRAF-positiven NSCLC entspricht. Die mediane Zeit seit der Diagnosestellung war, wie zu erwarten, bei bereits vorbehandelten Patienten deutlich länger als bei nicht-vorbehandelten Patienten (14,8 Monate und 2,0 Monate). Die vorbehandelten Patienten hatten meist eine Vortherapie, am häufigsten eine platinbasierte Chemotherapie. 72% der vorbehandelten Patienten wurden zusätzlich radiotherapeutisch vorbehandelt. Zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts am 08.08.2016 waren noch viele Patienten unter Therapie, insbesondere in der Gruppe der nicht-vorbehandelten Patienten (Tabelle 4-30).

Die Studie BFR113928 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 Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600E-Mutation untersucht. Die Ergebnisse der Studie können 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 der Patienten behandelt wurden (Europa, Nordamerika), mit denen in Deutschland vergleichbar sind.

Tabelle 4-30 Verteilung der Studienpatienten der BRAF113928-Studie zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts am 08.08.2016

	Vorbehandelte Patienten - Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie		**Nicht-vorbehandelte Patienten - Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie**	
	Dabrafenib N = 57 n (%)	Trametinib N = 57 n (%)	Dabrafenib N = 36 n (%)	Trametinib N = 36 n (%)
Eingeschlossene Patienten				
behandelt	57 (100)	57 (100)	36 (100)	36 (100)
unbehandelt	0	0	0	0
Behandlung				
laufend	14 (25)	13 (23)	16 (44)	17 (47)
beendet	43 (75)	44 (77)	20 (56)	19 (53)
Hauptgrund für Behandlungsende				
Arztentscheidung	1 (2)	1 (2)	0	1 (3)
Patientenentscheidung	1 (2)	1 (2)	0	0
Progression	31 (54)	30 (53)	12 (33)	11 (31)
Unerwünschtes Ereignis	10 (18)	12 (21)	8 (22)	7 (19)
Keine Angabe	0	0	0	0

Cardarella et al. 2013

Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie, in der NSCLC-Patienten bezüglich des Mutationsstatus ihres Tumors in Gruppen eingeteilt wurden (BRAF-V600E, nicht-BRAF-V600E und Wildtyp). Insgesamt 36 Patienten mit einem BRAF-mutieren NSCLC wurden

untersucht, davon wiesen 18 Patienten eine BRAF-V600E-Mutation auf. Erhoben wurden die Patientencharakteristika und klinischen Parameter mittels Patientenfragebögen und Angaben in Patientenakten.

Es wurden die Endpunkte Ansprechrate auf platinbasierte Chemotherapie, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben untersucht. In den historischen Vergleich für die Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet gingen hinsichtlich der Endpunkte Gesamtansprechrate und progressionsfreies Überleben die Ergebnisse für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600E-Mutation ein, die eine standardisierte platinbasierte Chemotherapie als Erstlinientherapie für das fortgeschrittene Tumorstadium erhalten hatten (n=7). Es wird daher davon ausgegangen, dass die in der Studie zur Anwendung gekommene Therapie keine relevanten Abweichungen zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie aufweist. In Bezug auf den Endpunkt Gesamtansprechrate wurden die Daten von 12 Patienten mit BRAF-V600E-Mutation gezeigt, die eine nicht näher definierte antiproliferative Therapie erhalten hatten.

Die Patienten wurden zwischen 01. Juli 2009 und 16. Juli 2012 für eine genetische Untersuchung auf eine BRAF-Mutation überwiesen. Patienten mit einem metastasierten NSCLC (Stadium IV oder Metastasierung bei Rezidiv), die eine adäquate radiologische Tumorevaluation innerhalb der ersten vier Wochen nach Beginn der systemischen antiproliferativen Therapie aufwiesen, wurden hinsichtlich des Behandlungsregimes, der Ansprechraten, sowie des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens untersucht, wobei die Ergebnisse denen von vergleichbaren Patienten ohne BRAF-Mutation gegenübergestellt wurden. Die Tumorevaluation wurde mittels der RECIST 1.1 Kriterien von einem erfahrenen Radiologen standardisiert durchgeführt (13, 17).

Die Basischarakteristika waren, soweit in der Publikation dargestellt, denen der nicht-vorbehandelten Patienten in der BRF113928 Studie vergleichbar. Der Anteil der weiblichen Patienten war mit 56% ebenfalls leicht erhöht (vs. 61%), es waren ebenfalls überwiegend Patienten kaukasischer Herkunft (88% vs. 83%) und der Anteil an Nie-Rauchern betrug ebenfalls 28%. Das mediane Alter war etwas niedriger als in der BRF113928 Studie (63 Jahre vs. 67 Jahre). Über 90% der Patienten wiesen ein Adenokarzinom auf. Zu berücksichtigen ist bei der Darstellung der Basischarakteristika, dass diese für alle 18 Patienten mit BRAF-V600E-mutiertem NSCLC erhoben wurden, während die Endpunkte für den historischen Vergleich nur von der Subgruppe der Patienten mit fortgeschrittenem BRAF-V600E-

mutiertem NSCLC (Stadium IV oder Rezidiv mit Metastasen) und platinbasierter Erstlinientherapie (n=7 für ORR und PFS; n=12 für OS[20]) stammen.

Es wird davon ausgegangen, dass die Ergebnisse der Studie für den historischen Vergleich uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können, da überwiegend Patienten kaukasischer/europäischer Abstammung untersucht wurden und davon auszugehen ist, dass die medizinischen Versorgungsstandards in Nordamerika mit denen in Deutschland vergleichbar sind.

Ding et al. 2017

Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie, in der Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC bezüglich des Mutationsstatus ihres Tumors in Gruppen eingeteilt wurden (BRAF, EGFR, KRAS). Insgesamt 28 Patienten mit einem BRAF-mutierten NSCLC wurden untersucht, davon wiesen 24 Patienten eine BRAF-V600E-Mutation und 4 Patienten andere BRAF-Mutationen (G469A: n=3 und G469V: n=1) auf. Dennoch kann gemäß den Methoden 4.2 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) davon ausgegangen werden, dass verlässliche Aussagen zur Wirksamkeit der platinbasierten Chemotherapie bei BRAF-V600-mutiertem NSCLC aus den Angaben in dieser Publikation getroffen werden können, da 85,7% der Patienten die definierten Selektionskriterien hinsichtlich des Mutationsstatus aufwiesen.

Es wurden die Endpunkte Ansprechrate auf platinbasierte Chemotherapie, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben untersucht. In den historischen Vergleich für die Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet gingen für die Endpunkte Gesamtansprechrate und Gesamtüberleben die berichteten Ergebnisse für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (Stadium IIIB und IV) und BRAF-Mutation ein, die eine platinbasierte Chemotherapie als Erstlinientherapie für das fortgeschrittene Tumorstadium erhalten hatten (n=28). Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben wurde das Ergebnis der Subgruppe von Patienten mit BRAF-V600E-Mutation eingeschlossen (n=24).

Die Patienten wurden zwischen Januar 2012 und April 2016 für eine genetische Untersuchung auf eine BRAF-Mutation überwiesen. Die Tumorevaluationen wurden zu Beginn, einen

[20] Die antiproliferative systemische Therapie wird für die Gruppe der Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit BRAF-V600E-Mutation, die in die Analyse des OS eingingen nicht näher spezifiziert: „ We assessed OS in the subgroup of 238 patients (BRAF, 24; wild-type, 214) who were diagnosed with stage IV or relapsed metastatic NSCLC during the study period and whose date of start of systemic therapy for advanced NSCLC was known.“ … „The median OS of patients with BRAF V600E–mutated tumors (n=12) was 10.8 months compared with 15.2 months for those with non-V600E mutations (n = 12; P = 0.726).” Es kann jedoch angenommen werden, dass die Patienten mit platinbasierter Chemotherapie, die in die Analyse des PFS und ORR eingingen, darunter sind.

Monat nach Therapiebeginn und anschließend alle 2 Monate mittels der RECIST 1.1 Kriterien standardisiert durchgeführt (14, 17).

Die Patienten waren eher weiblich (57%), wiesen meist ein Adenokarzinom auf (89%) und waren bei diesen Kriterien den nicht-vorbehandelten Patienten der BRF113928 Studie vergleichbar. Die Patienten waren gegenüber den Patienten in der BRF113928 Studie alle asiatischer Herkunft, etwas jünger (mittleres Alter 64 Jahre vs. 67,8 Jahre) und etwas häufiger Raucher (21% vs. 14%).

Es wird trotz der Unterschiede in den Basischarakteristika davon ausgegangen, dass die Ergebnisse der Studie für Patienten mit fortgeschrittenem BRAF-mutiertem NSCLC aussagekräftig sind und unter Berücksichtigung der eingeschränkten Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext in den historischen Vergleich eingebracht werden sollten. Eine potentielle Verzerrung aufgrund der unterschiedlichen Basischarakteristika würde im vorliegenden Fall zuungunsten der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie ausfallen, da die Patienten in der BRF113928 Studie älter und häufiger Raucher sind und daher tendenziell eine ungünstigere Prognose aufweisen. Es wurde bereits in der Literatur gezeigt, dass asiatische Patienten mit NSCLC eine günstigere Überlebensprognose aufweisen als kaukasische Patienten (48-50). Daraus kann abgeleitet werden, dass, sollte der historische Vergleich zu einem Vorteil der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie führen, dieser auch bei Auflösung dieser Verzerrung bestehen bleiben bzw. noch größer ausfallen würde.

NGM Köln

Es handelt sich um eine retrospektive Register-Analyse von Patientendaten des NGM Köln. In die aktuelle Analyse gingen Daten von insgesamt 44 Patienten ein. Alle Patienten erhielten eine antiproliferative Erstlinientherapie, sechs Patienten nachfolgend eine weitere Therapielinie. Erhoben wurden die Patientencharakteristika und klinischen Parameter anhand von Angaben in Patientenakten, die in das Register überführt wurden. Die Tumorevaluationen wurden durch die behandelnden Ärzte erfasst und sind nicht gemäß einem Studienprotokoll erhoben. Die Zeiträume, die zwischen einzelnen Tumorevaluationen liegen, können in der Behandlungsrealität variieren. Grundsätzlich ist eher davon auszugehen, dass die klinischen Untersuchungen in der Versorgungsrealität weniger häufig und in größeren Intervallen erfolgen, als dies in einer klinischen Studie vorgesehen wäre. Daher kann eine potentielle Verzerrung des Endpunktes progressionsfreies Überleben und damit eine künstliche Verbesserung des Endpunktes unter zweckmäßiger Vergleichstherapie nicht grundsätzlich ausgeschlossen werden. Diese potentielle systematische Verzerrung würde sich im historischen Vergleich jedoch zuungunsten der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie auswirken. In der BRAF113928 Studie wurden die Tumorevaluationen für Patienten mit der

Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie alle 6 Wochen bis zur 36. Woche durchgeführt, danach alle 12 Wochen (9). Die deutsche S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms (derzeit in Überarbeitung) empfiehlt unter einer laufenden Therapie ebenfalls die Kontrolluntersuchungen in 6-wöchigen Intervallen durchzuführen. Nach abgeschlossener Therapie sollen die Kontrollen nach klinischem Erfordernis erfolgen, wobei die Kontrollintervalle in der Regel bei 6–12 Wochen liegen (25). Da die Leitlinienempfehlungen mit der Vorgehensweise in der klinischen Studie gut übereinstimmen, ist eine Verzerrung für die Bewertung des Endpunktes „progressionsfreies Überleben“ nicht anzunehmen.

Untersucht und in den historischen Vergleich eingeschlossen wurden die Endpunkte Tumoransprechen (bestes Ansprechen, ORR, DCR, DoR), PFS und OS bei nicht-vorbehandelten Patienten unter gemäß G-BA definierter zweckmäßiger Vergleichstherapie (platinbasierte Erstlinientherapie in Kombination mit Pemetrexed, Gemicitabin, Vinorelbin oder Paclitaxel; n=26). Hierbei ist zu beachten, dass für die Analyse des Endpunktes OS alle Patienten ausgeschlossen wurden, die im Therapieverlauf einen BRAF- oder MEK-Inhibitor erhielten (n=4), daher standen für die Auswertung des Endpunktes OS nur n=22 Patienten zur Verfügung. Es gingen weiterhin für alle definierten Endpunkte die Daten von fünf vorbehandelten Patienten ein, die eine Therapie mit Docetaxel (± Nintedanib), Pemetrexed oder Nivolumab erhielten (davon erhielt kein Patient im Therapieverlauf einen BRAF- oder MEK-Inhibitor). Da der G-BA einen Zusatznutzen von Docetaxel + Nintedanib gegenüber der Monotherapie mit Docetaxel auf Basis eines verlängerten Gesamtüberlebens festgestellt hat (51), ist nicht davon auszugehen, dass Patienten unter dieser Therapie eine schlechtere Überlebensprognose haben als unter Docetaxel alleine. Sollte eine Verzerrung aufgrund der Kombination mit Nintedanib vorliegen, würde diese daher zuungunsten der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie ausfallen. Daher wurden die Patienten mit Docetaxel + Nintedanib in die Analyse der vorbehandelten Patienten eingeschlossen.

Die Basischarakteristika der Gesamtpopulation waren mit denen der Patienten in der BRF113928 Studie bis auf das Alter vergleichbar (Tabelle 4-29). Die Register-Patienten waren im Median 4 Jahre (nicht-vorbehandelte Patienten) bzw. 6 Jahre (vorbehandelte Patienten) jünger als die Patienten der BRF113928 Studie. Das mediane Alter zu Therapiebeginn für nicht-vorbehandelte Patienten der NGM Köln Analyse lag bei 63 Jahren bzw. für vorbehandelte Patienten bei 58 Jahren. Tendenziell waren die Patienten eher männlich (54% der nicht-vorbehandelten bzw. 60% der vorbehandelten Patienten) und meist kaukasischer Herkunft (entsprechend 50% bzw. 60%), sowie meist Ex-Raucher (54% bzw. 80%). Alle Patienten wiesen bei Erstdiagnosestellung ein fortgeschrittenes NSCLC mit BRAF-V600E-Mutation auf, meist UICC-Stadium IV 92% bzw. 100%). Das Adenokarzinom

war die häufigste Histologie (89% bzw. 100%). Die mediane Zeit von Diagnosestellung bis zum Therapiebeginn betrug 3,4 Wochen für nicht-vorbehandelte und 6,5 Wochen für vorbehandelte Patienten. Der ECOG PS zu Therapiebeginn war für 12 nicht-vorbehandelte Patienten bekannt, davon hatten zwei Patienten einen ECOG PS 0, sieben Patienten ECOG PS 1 und drei Patienten ECOG PS 2. Für 14 nicht-vorbehandelte Patienten fehlte diese Angabe. Zwei vorbehandelte Patienten wiesen einen ECOG PS 2 auf, während für drei Patienten keine Angaben dazu vorlagen.

Die Ergebnisse der Studie bilden die Versorgungsrealität der Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600E-Mutation in Deutschland ab. Die Ergebnisse der Patienten, die eine zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß der Definition des G-BA erhalten haben, können daher uneingeschränkt für den historischen Vergleich und damit der Bewertung des Zusatznutzens der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie dienen.

4.3.2.3.2.2 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 4-31: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz / Zeitliche Parallelität der Gruppen	Verdeckung der Gruppenzuteilung / Vergleichbarkeit der Gruppen	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
BRF113928	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	-
Cardarella et al. 2013	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	-
Ding et al. 2017	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	-
NGM Köln 2017	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	-

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht-randomisierte Studien erfolgen. Da in die Bewertung des Zusatznutzens der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie ausschließlich nicht-randomisierte Studien eingehen, ist die zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotentials auf Studienebene im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht relevant.

BRF113928

Es handelt sich um eine nicht-randomisierte, nicht-vergleichende Phase II Studie, die drei Kohorten von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600E-Mutation untersucht. In diesem Design ist die Verblindung des Behandlers hinsichtlich der Intervention nicht möglich. Die Endpunkterhebung erfolgte sowohl durch den Prüfarzt als auch durch ein unabhängiges Expertenkomitee (IRC). Es existieren keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Cardarella et al. 2013

Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie, in der 883 NSCLC-Patienten auf das Vorliegen einer BRAF-Mutation untersucht wurden. Die Erhebung der Patientencharakteristika und klinischen Parameter erfolgte anhand von Patientenfragebögen und gemäß den Angaben in den Patientenakten. Die Patientengruppen wurden nach Vorliegen einer BRAF-Mutation sowie nach Typ der BRAF-Mutation gebildet. Patienten mit fortgeschrittenem BRAF-V600E-positivem NSCLC und einer platinbasierten Erstlinientherapie wurden als Subgruppe gesondert untersucht. Diese Subgruppe wurde für den nachfolgend durchgeführten historischen Vergleich versus Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet eingeschlossen. Hinsichtlich der zeitlichen Parallelität der Gruppen gibt es keine Information in der Publikation. Für die in den historischen Vergleich eingehende Subgruppe der Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (Stadium IV oder Rezidiv mit Metastasen) und einer platinbasierten Erstlinientherapie für das fortgeschrittene Stadium wurden keine Basischarakteristika dargestellt. In diesem Studiendesign ist keine Verblindung von Patient oder Behandler möglich. Es existieren keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Ding et al. 2017

Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie, in der 1680 NSCLC-Patienten auf das Vorliegen einer BRAF-Mutation untersucht wurden. Die Erhebung der Patientencharakteristika und klinischen Parameter ist in der Publikation nicht näher beschrieben. Die

Patientengruppen wurden nach Vorliegen einer BRAF, EGFR, oder KRAS-Mutation gebildet. Alle untersuchten Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-Mutation hatten eine platinbasierte Erstlinientherapie erhalten (n=28), darunter 24 Patienten mit BRAF-V600E-Mutation. Diese Subgruppe wurde für den nachfolgend durchgeführten historischen Vergleich versus Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet eingeschlossen. In diesem Studiendesign ist keine Verblindung von Patient oder Behandler möglich. Es existieren keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. Wie bereits in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 diskutiert, würde eine potentielle Verzerrung aufgrund der unterschiedlichen Basischarakteristika im historischen Vergleich zuungunsten der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie ausfallen. Daraus kann abgeleitet werden, dass, sollte der historische Vergleich zu einem Vorteil der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie führen, dieser auch bei Auflösung der Verzerrung bestehen bleiben bzw. noch größer ausfallen würde.

NGM Köln

Es handelt sich um eine nicht-interventionelle, retrospektive Register-Analyse von Patienten mit fortgeschrittenem BRAF-V600E-positivem NSCLC. Die Patientendaten wurden den Patientenakten entnommen und in eine elektronische Datenbank überführt. In diesem Design ist die Verblindung des Behandlers hinsichtlich der Therapie nicht vorgesehen. Die Endpunkterhebung erfolgte durch den behandelnden Arzt. Es existieren keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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 4-32: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Gesamtüberleben	Progressionsfreies Überleben	Tumor-ansprechen	Verträglichkeit
BRF113928	ja	ja	ja	ja
Cardarella et al. 2013	ja	ja	ja	nein
Ding et al. 2017	ja	ja	ja	nein
NGM Köln	ja	ja	ja	nein

Anmerkung: Es liegen für die Nutzenbewertung der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie keine Daten zu den Endpunkten Lebensqualität oder Krankheitssymptomatik vor.

4.3.2.3.3.1 Gesamtüberleben – 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 4-33: Operationalisierung des Endpunktes Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
BRF113928	Das Gesamtüberleben (overall survival, OS) war definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Tod jedweder Ursache. Die Länge dieses Zeitraums wurde berechnet über das Todesdatum minus des Datums der ersten Dosis der Studienmedikation plus ein Tag. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt des letzten Kontakts.
Cardarella et al. 2013	Das Gesamtüberleben (overall survival, OS) wurde ab dem ersten Tag der systemischen Therapie für das fortgeschrittene Stadium des NSCLC bis zum Tod berechnet. Falls kein Ereignis auftrat, wurde das OS zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups zensiert.
Ding et al. 2017	Das Gesamtüberleben (overall survival, OS) wurde ab dem Tag der Diagnose Lungenkrebs bis zum Tod jedweder Ursache berechnet. Falls kein Ereignis auftrat, wurde das OS zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups zensiert.
NGM Köln 2017	Das Gesamtüberleben (overall survival, OS) wurde ab dem ersten Tag der systemischen Therapie für das fortgeschrittene Stadium des NSCLC bis zum dokumentierten Todesdatum berechnet. Die Länge dieses Zeitraums wurde berechnet über das Todesdatum minus des Datums der ersten Dosis der Studienmedikation plus ein Tag. Falls kein Ereignis auftrat, wurde das OS zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups zensiert.

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.

Tabelle 4-34 Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben in weiteren Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
BRF113928	nein	nicht zutreffend	ja	ja
Cardarella et al. 2013	nein	nicht zutreffend	ja	ja
Ding et al. 2017	nein	nicht zutreffend	ja	ja
NGM Köln	nein	nicht zutreffend	ja	ja
Abkürzungen: ITT = Intention to treat; NGM = Netzwerk Genomische Medizin				

BRF113928

Es handelt sich um eine interventionelle, nicht randomisierte nicht-vergleichende Studie, in der drei Kohorten von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600E-Mutation prospektiv untersucht wurden. In diesem Design ist eine Verblindung des Prüfarztes nicht möglich. Das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als gering einzuschätzen, da die Erhebung des Gesamtüberlebens unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte gibt es nicht.

Cardarella et al. 2013

Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie, in der NSCLC-Patienten bezüglich des Mutationsstatus ihres Tumors in Gruppen eingeteilt wurden (BRAF-V600E, nicht-BRAF-V600E und Wildtyp). Erhoben wurden die Patientencharakteristika und klinischen Parameter mittels Patientenfragebögen und Angaben in Patientenakten. In diesem Design ist eine Verblindung des Endpunkt-Erhebers nicht möglich. Das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als gering einzuschätzen, da die Erhebung des Gesamtüberlebens unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte gibt es nicht.

Ding et al. 2017

Es handelt sich um eine retrospektive Studie, in der NSCLC-Patienten bezüglich des Mutationsstatus ihres Tumors in Gruppen eingeteilt wurden (BRAF-, EGFR und KRAS-

Mutation). Die Erhebung der Patientencharakteristika und klinischen Parameter ist nicht detailliert beschrieben. Von einer Verblindung des Endpunkt-Erhebers ist nicht auszugehen. Das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als gering einzuschätzen, da die Erhebung des Gesamtüberlebens unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte gibt es nicht.

NGM Köln

Es handelt sich um eine retrospektive Studie, die Patienten mit fortgeschrittenem BRAF-V600E-positivem NSCLC (Stadium IIIB oder IV), die in deutschen Kliniken behandelt wurden, untersucht. Erhoben wurden die Patientencharakteristika und klinischen Parameter anhand der Angaben in den Patientenakten. In diesem Design ist eine Verblindung des Endpunkt-Erhebers nicht möglich. Das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als gering einzuschätzen, da die Erhebung des Gesamtüberlebens unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte gibt es nicht.

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.

Tabelle 4-35 Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus weiteren Untersuchungen

Gesamtüberleben	**BRF113928 (Datenschnitt 08.08.2016)**	**Cardarella et al. 2013****	**Ding et al. 2017**	**NGM Köln**
Nicht-vorbehandelte Patienten (N)	36	12	28	22
Tod – n (%)	10 (28)	-	-	12 (60)
Zensierungen, Follow-up beendet – n (%)	2 (6)	-	-	-
Zensierungen, Follow-up laufend – n (%)	24 (67)	-	-	8 (40)
Fehlwerte	-	-	-	2
Kaplan-Meier Schätzer – Monate [95%-KI]				
1.Quartil	11,7 [6,6; NE]	-	-	-
Median	24,6 [11,7; NE]	10,8	14,7	10,5 [6,0; 17,8]
3. Quartil	NE [24,6; NE]	-	-	-
6-Monats-OS (%) [95%-KI]*	91 [75 ; 97]	-	-	78 [50,5 ; 91,1]
12-Monats-OS (%) [95%-KI]*	70 [49 ;84]	-	-	44 [17,1 ; 67,8]
Vorbehandelte Patienten (N)	57	-	-	5
Tod – n (%)	33 (58)	-	-	4 (80)
Zensierungen, Follow-up beendet – n (%)	2 (4)	-	-	-
Zensierungen, Follow-up laufend – n (%)	22 (39)	-	-	1 (20)
Kaplan-Meier Schätzer – Monate [95%-KI]				
1.Quartil	8,8 [3,3; 14,3]	-	-	-
Median	18,2 [14,3; NE]	-	-	5,3 [1,9; 11,2]
3. Quartil	NE [NE; NE]	-	-	-
6-Monats-OS (%) [95%-KI]*	81 [68; 89]	-	-	25,0 [0,9; 66,3]
12-Monats-OS (%) [95%-KI]*	66 [52 ; 77]	-	-	0 [-]

* Schätzung mit Hilfe der Brookmeyer-Crowley-Methode

Gesamtüberleben	BRF113928 (Datenschnitt 08.08.2016)	Cardarella et al. 2013**	Ding et al. 2017	NGM Köln
**Die Patienten wurden im Studienverlauf als Stadium IV oder metastasiert bei Rezidiv diagnostiziert und das Datum des Therapiebeginns für das fortgeschrittene Stadium war bekannt. Die Patienten erhielten eine systemische antiproliferative Therapie, die in der Publikation nicht näher spezifiziert wurden. Es kann jedoch aus den Angaben geschlossen werden, dass die Patienten mit platinbasierter Erstlinientherapie (n=7) enthalten sind. Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; NE = nicht erreicht; OS = overall survival				

Ergebnisse für nicht-vorbehandelte Patienten

Das Gesamtüberleben war sekundärer Endpunkt der BRF113928-Studie. Das OS war dabei definiert als die Zeit vom Beginn der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie bis zum Tod jedweder Ursache. Das **mediane OS** unter Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie in der BRF 113928 Studie lag zum Datenschnitt am 08.08.2016 bei 24,6 Monaten für **nicht vorbehandelte Patienten**. Die 6- und 12-Monats-Überlebensraten lagen bei 91% und 70% (Abbildung 4). Von den 36 Patienten waren 10 Patienten verstorben und 18 Patienten zensiert.

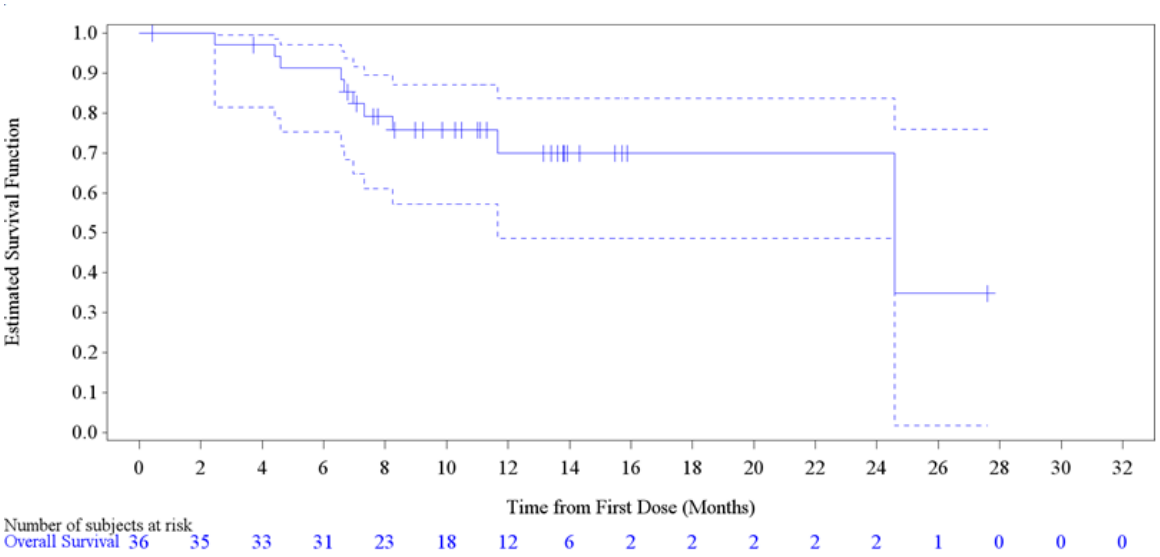

Abbildung 4 Ergebnisse für das Gesamtüberleben bei nicht-vorbehandelten Patienten in der Studie BRF113928: Kaplan-Meier Kurve und 95%-Konfidenzintervall.

Quelle: (10)

In der retrospektiven Studie von Cardarella et al. 2013 wurde das Gesamtüberleben (OS) bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC (Stadium IV oder Metastasierung bei Rezidiv) ausgewertet, bei denen das Datum des Therapiebeginns für das fortgeschrittene Stadium

bekannt war (n=12). Die Patienten erhielten eine systemische antiproliferative Therapie, die nicht näher im Text spezifiziert wurde. Aus den Angaben in der Publikation kann jedoch geschlossen werden, dass mindestens sieben Patienten eine platinbasierte Chemotherapie als Erstlinientherapie erhielten. Das **mediane OS** lag bei Patienten mit einem NSCLC und BRAF-V600E-Mutation (n=12) bei 10,8 Monaten. Zu berücksichtigen ist, dass bei der Darstellung der Analyse des Gesamtüberlebens in dieser Studie kein Bezug zur Therapie hergestellt wurde, d.h. es unklar ist, welche Therapieregime die Patienten erhalten hatten (13).

In der retrospektiven Studie von Ding et al. 2017 wurde das Gesamtüberleben (OS) bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-Mutation vom Zeitpunkt der Erstdiagnose Lungenkrebs ausgewertet. Die Operationalisierung des Gesamtüberlebens war, abweichend von der Operationalisierung des Gesamtüberlebens in allen anderen eingeschlossenen Studien, die Zeit ab Erstdiagnose bis zum Tod. Die Patienten erhielten eine platinbasierte Erstlinientherapie, die nicht näher im Text spezifiziert wurde. Das **mediane OS** für diese **nicht-vorbehandelten Patienten** lag bei 14,7 Monaten (Abbildung 5). (14)

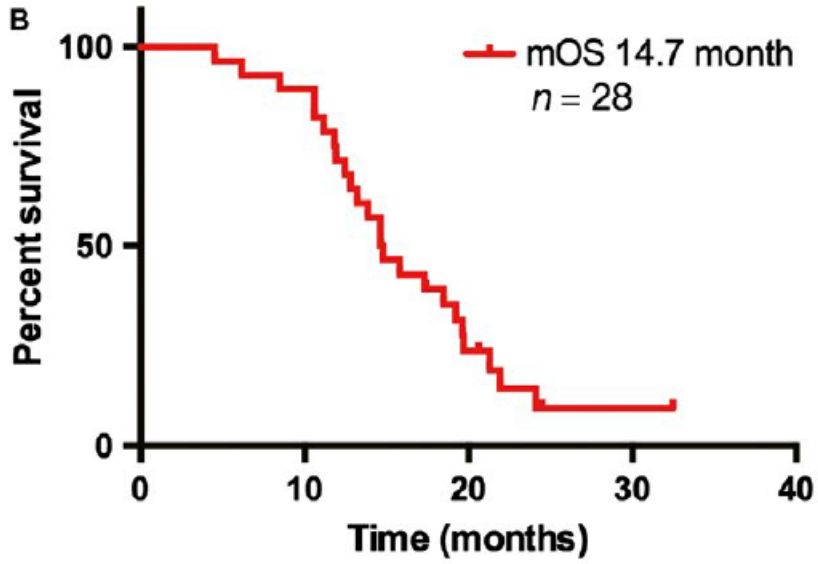

Abbildung 5 Ergebnisse für das Gesamtüberleben bei nicht-vorbehandelten Patienten in der Studie Ding et al. 2017: Kaplan-Meier Kurve.
Quelle: (14)

Das Gesamtüberleben für nicht-vorbehandelte Patienten war in der Register-Analyse des NGM Köln definiert als die Zeit vom Beginn der Erstlinientherapie bis zum Tod jedweder Ursache. In die Analyse des Endpunktes OS gingen nur Patienten ein, die im Therapieverlauf keinen BRAF- oder MEK-Inhibitor erhalten hatten (n=22).

Das **mediane OS** für **nicht-vorbehandelte Patienten** unter zweckmäßiger Vergleichstherapie lag bei 10,5 Monaten. Von den 22 Patienten waren 12 Patienten verstorben und 8 zensiert. Für zwei Patienten fehlten Angaben zum Überleben. Die 6- und 12-Monats-Überlebensraten lagen bei 77,6% und 43,7% (Abbildung 6).

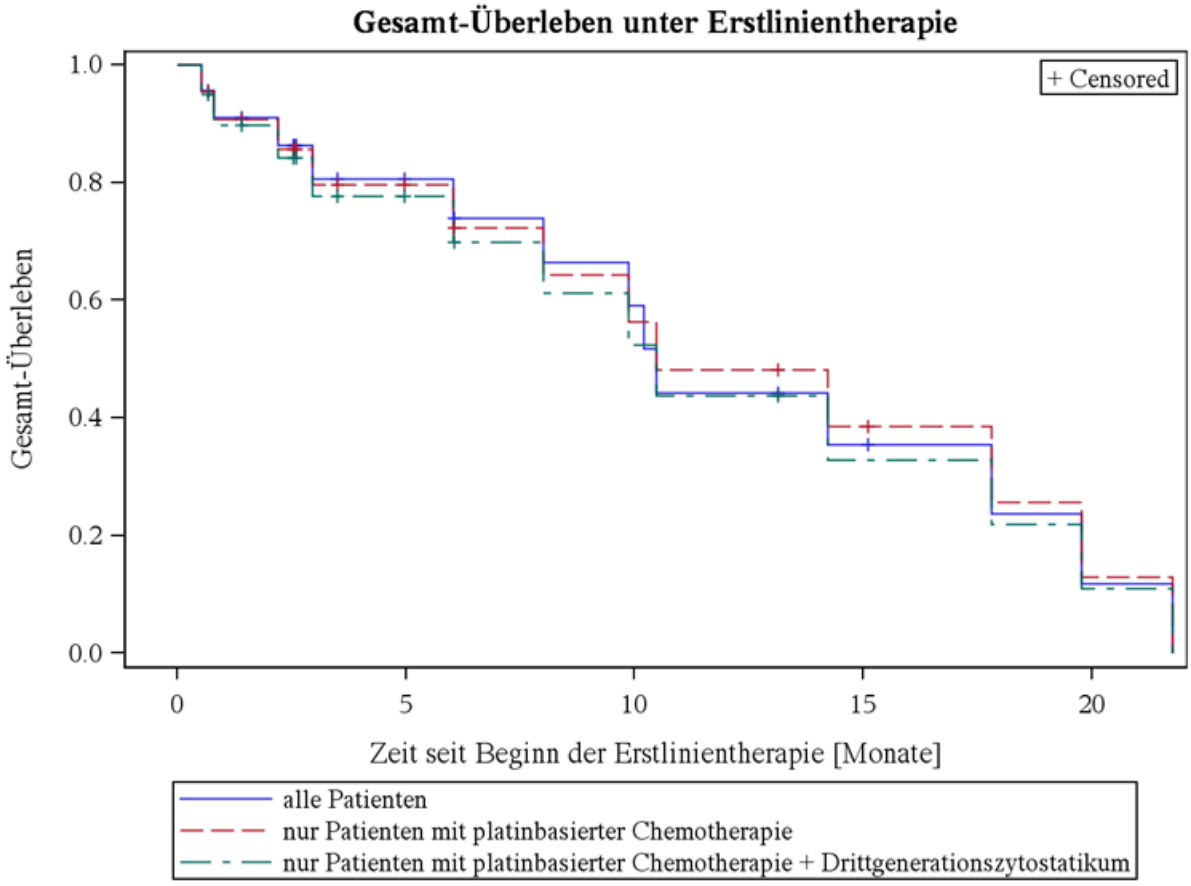

Abbildung 6 Ergebnisse für das Gesamtüberleben bei nicht-vorbehandelten Patienten in der Register-Analyse des NGM Köln: Kaplan-Meier Kurven
Quelle: (12)

Ergebnisse für vorbehandelte Patienten

Das **mediane OS** für **vorbehandelte Patienten** unter Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie in der BRF113928 Studie lag zum Datenschnitt am 08.08.2016 bei 18,2 Monaten. Von den 57 Patienten, die bereits eine platinbasierte Erstlinientherapie erhalten hatten, waren 33 verstorben und 24 zensiert (Abbildung 7). Die 6- und 12-Monats-Überlebensraten lagen bei 81% und 66%.

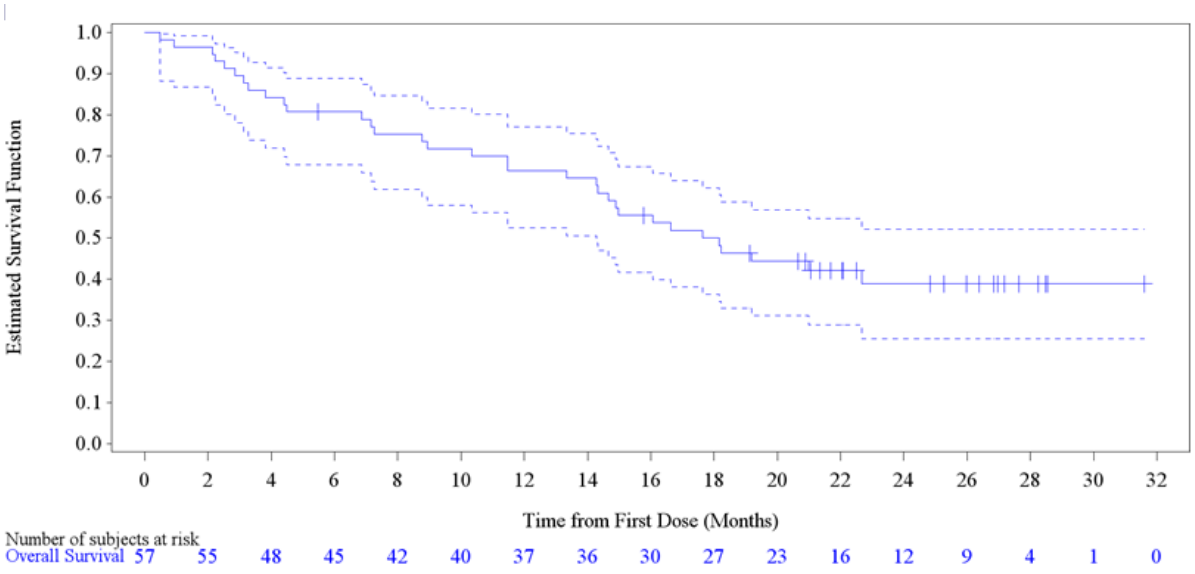

Abbildung 7 Ergebnisse für das Gesamtüberleben bei vorbehandelten Patienten in der Studie BFR113928: Kaplan-Meier Kurve und 95%-Konfidenzintervall

Quelle: (10)

Für Patienten unter Chemotherapie lag das **mediane OS** für **vorbehandelte Patienten** bei 5,3 Monaten in der Register-Analyse des NGM Köln. Von den fünf Patienten unter Zweitlinientherapie waren vier verstorben und einer zensiert. Die 6- und 12-Monats-Überlebensraten lagen bei 25% und 0% (Abbildung 8).

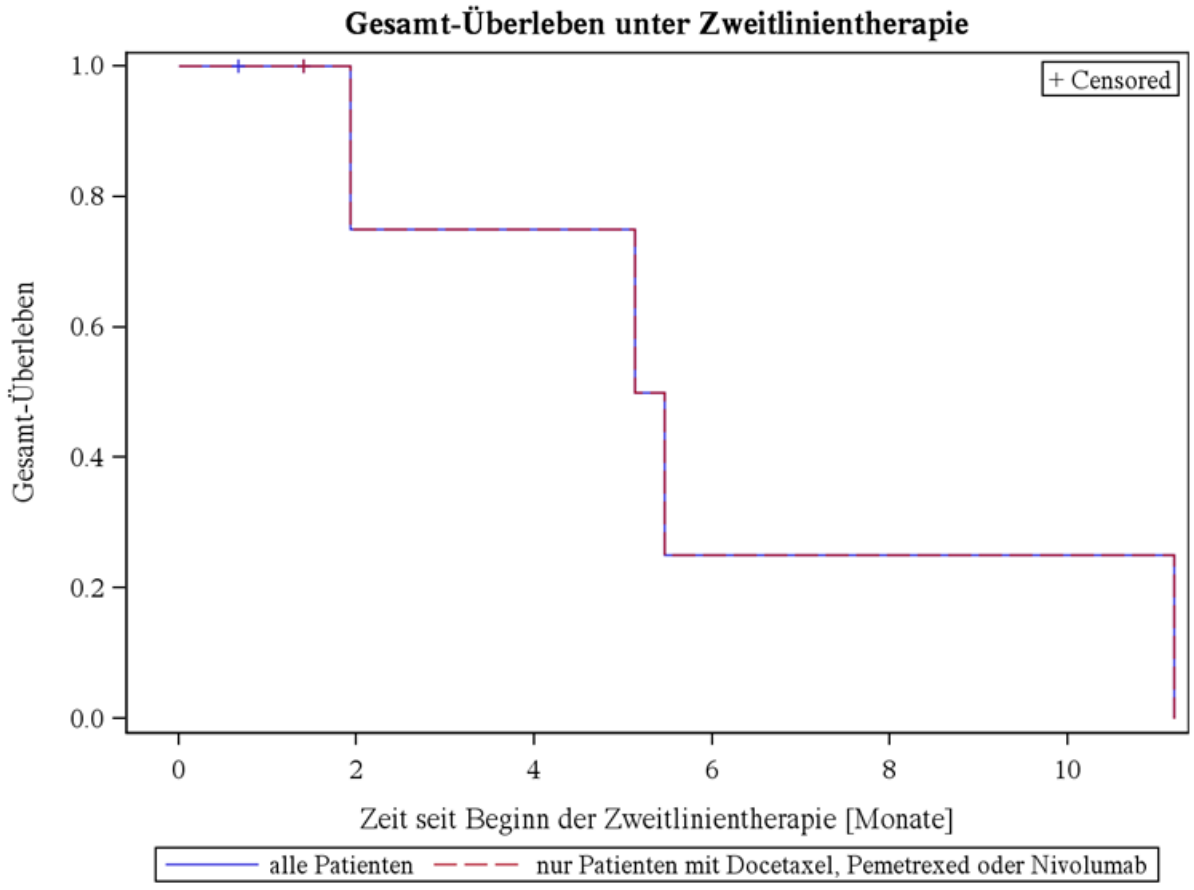

Abbildung 8 Ergebnisse für das Gesamtüberleben bei vorbehandelten Patienten in der Register-Analyse des NGM Köln: Kaplan-Meier Kurven
Quelle: (12)

Zusammenfassung und historischer Vergleich

Unter der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie war das mediane Gesamtüberleben für nicht-vorbehandelte Patienten um mindestens 13,8 Monate länger als für die Patienten unter Chemotherapie (24,6 Monate vs. 10,8 Monate in Cardarella et al. bzw. 10,5 Monate unter zweckmäßiger Vergleichstherapie in der Register-Analyse des NGM Köln). Die 6- und 12-Monats-Überlebensraten lagen bei 91% und 70% unter Dabrafenib + Trametinib vs. 78% und 44% unter Chemotherapie (NGM Köln).

Das mediane Gesamtüberleben in der Studie von Ding et al. mit 14,7 Monaten für Patienten mit fortgeschrittenem BRAF-mutiertem NSCLC kann aufgrund von Unterschieden in der Operationalisierung nicht direkt dem Ergebnis der BRF113928 Studie gegenübergestellt werden. Gemessen wurde hier die Zeit ab Erstdiagnose und nicht die Zeit ab Therapiebeginn,

wie in allen anderen eingeschlossenen Studien. Dennoch weist auch diese Studie auf einen Vorteil der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie im Vergleich zu Chemotherapie hin. In der BRF113928 Studie lag die Zeit von Erstdiagnose bis zum Therapiebeginn der Erstlinientherapie im Median bei 2,1 Monaten. Addiert man diesen Zeitraum zum medianen Überleben ab Erstlinientherapie ergibt sich eine Überlebenszeit von 26,7 Monaten ab Erstdiagnose für Patienten unter der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie im Vergleich zu 14,7 Monaten für die Patienten unter platinbasierter Chemotherapie in der Studie von Ding et al. Daraus ergibt sich eine Verlängerung der Überlebenszeit um ein Jahr, was einhergeht mit den Ergebnissen des historischen Vergleichs aus den weiteren eingeschlossenen Studien.

Für vorbehandelte Patienten lag die Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens bei 13,1 Monaten unter der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie im Vergleich zu Chemotherapie (18,2 Monate vs. 5,3 Monate). Die 6- und 12-Monats-Überlebensraten lagen bei 66% und 81% unter Dabrafenib + Trametinib vs. 25% und 0% unter Chemotherapie. Für die Vergleichsgruppe der vorbehandelten Patienten standen nur fünf Patienten zur Verfügung, was die Aussagekraft für diese Patientenpopulation einschränkt.

Zusammenfassend zeigt die Analyse des Gesamtüberlebens mit einer Verbesserung des medianen Überlebens sowohl für nicht-vorbehandelte als auch für vorbehandelte Patienten um jeweils über ein Jahr einen überzeugenden und deutlichen Vorteil der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie gegenüber der Chemotherapie.

4.3.2.3.3.2 Progressionsfreies Überleben – 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 4-36: Operationalisierung des Endpunktes progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
BRF113928	Das progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS) war definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur ersten dokumentierten Progression oder zum Tod jedweder Ursache. Das PFS basierte auf dem radiologischen Ansprechen gemäß den RECIST 1.1 Kriterien erhoben durch den Prüfarzt. Tumorevaluationen wurden in 6-wöchigen Abständen bis zur bis zur 36. Woche durchgeführt, danach alle 12 Wochen. Falls ein Patient keine dokumentierte Progression aufwies und am Leben war, wurde das PFS zum Datum der letzten adäquaten Tumorevaluation zensiert. Wenn bei Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie noch keine Progression dokumentiert worden war, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation vor Beginn der neuen Therapie.
Cardarella et al. 2013	Das progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS) wurde ab dem ersten Tag der systemischen Therapie für das fortgeschrittene Stadium des NSCLC berechnet. Das PFS basierte auf dem radiologischen Ansprechen gemäß den RECIST 1.1 Kriterien. Falls ein Patient keine dokumentierte Progression aufwies und am Leben war, wurde das PFS zum Datum der letzten adäquaten Tumorevaluation zensiert. Wenn bei Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie noch keine Progression dokumentiert worden war, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation vor Beginn der neuen Therapie.
Ding et al. 2017	Das progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS) wurde ab dem ersten Tag der systemischen Therapie für das fortgeschrittene Stadium des NSCLC berechnet. Das PFS basierte auf dem radiologischen Ansprechen gemäß den RECIST 1.1 Kriterien. Falls ein Patient keine dokumentierte Progression aufwies und am Leben war, wurde das PFS zum Datum der letzten adäquaten Tumorevaluation zensiert.
NGM Köln 2017	Das progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS) wurde vom Beginn der systemischen Therapie bis zur Progression oder dem Tod des Patienten berechnet. Patienten ohne dieses Ereignis (Progression oder Tod) wurden am Datum der letzten Beobachtung zensiert. Patienten, bei denen das Datum des Ereignisses bzw. der letzten Beobachtung in Relation zum Beginn der Therapie nicht bekannt war, wurden in der Analyse nicht berücksichtigt.

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.

Tabelle 4-37 Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt progressionsfreies Überleben in weiteren Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
BRF113928	nein	nicht zutreffend	ja	ja
Cardarella et al. 2013	nein	nicht zutreffend	ja	ja
Ding et al. 2017	nein	nicht zutreffend	ja	ja
NGM Köln 2017	nein	nicht zutreffend	ja	ja
Abkürzungen: ITT, Intention to treat; NGM = Netzwerk Genomische Medizin				

BRF113928

Es handelt sich um eine interventionelle, nicht randomisierte, nicht-vergleichende Studie in der drei Kohorten von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600E-Mutation prospektiv untersucht wurden. In diesem Design ist eine Verblindung des Prüfarztes nicht möglich. Der Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) wurde mittels der RECIST 1.1 Kriterien standardisiert und objektivierbar erhoben (17). Der Endpunkt wurde vom Prüfarzt erhoben und von einem unabhängigen Expertenkomitee (IRC) validiert. Das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist daher als gering einzuschätzen. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte gibt es nicht.

Cardarella et al. 2013

Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie, in der NSCLC-Patienten bezüglich des Mutationsstatus ihres Tumors in Gruppen eingeteilt wurden (BRAF-V600E, nicht-BRAF-V600E und Wildtyp). Erhoben wurden die Patientencharakteristika und klinischen Parameter mittels Patientenfragebögen und Angaben in Patientenakten. In diesem Design ist eine Verblindung des Endpunkt-Erhebers nicht möglich. Der Endpunkt PFS wurde mittels der RECIST 1.1 Kriterien standardisiert erhoben (17). Das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist daher als gering einzuschätzen. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte gibt es nicht.

Ding et al. 2017

Es handelt sich um eine retrospektive Studie, in der NSCLC-Patienten bezüglich des Mutationsstatus ihres Tumors in Gruppen eingeteilt wurden (BRAF-, EGFR und KRAS-Mutation). Die Erhebung der Patientencharakteristika und klinischen Parameter ist nicht detailliert beschrieben. Von einer Verblindung des Endpunkt-Erhebers ist nicht auszugehen. Der Endpunkt progressionsfreies Überleben für diese Subgruppe wurde mittels der RECIST 1.1 Kriterien standardisiert erhoben (17). Das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist daher als gering einzuschätzen. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte gibt es nicht.

NGM Köln

Es handelt sich um eine retrospektive Studie, die Patienten mit fortgeschrittenem BRAF-V600E-positivem NSCLC (Stadium IIIB und IV), die in deutschen Kliniken behandelt wurden, untersucht. Erhoben wurden die Patientencharakteristika und klinischen Parameter anhand der Angaben in Patientenakten. In diesem Design ist eine Verblindung des Endpunkt-Erhebers nicht möglich. Der Endpunkt progressionsfreies Überleben wurde gemäß den Angaben des behandelnden Arztes erhoben. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte gibt es nicht.

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.

Tabelle 4-38 Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus weiteren Untersuchungen

Progressionsfreies Überleben	**BRF113928 (Datenschnitt 08.08.2016)**		**Cardarella et al. 2013**	**Ding et al. 2017**	**NGM Köln**
	Prüfarzt	IRC			
Nicht-vorbehandelte Patienten (N)	36	36	7	24≠	26
Progression oder Tod – n (%)	13 (36)	13 (36)	-	-	19 (79)
Zensierungen, Follow-up beendet – n (%)	4 (11)	6 (17)	-	-	-
Zensierungen, Follow-up laufend– n (%)	19 (53)	17 (47)	-	-	5 (21)
Fehlwerte	-	-	-	-	2
Kaplan-Meier Schätzer – Monate [95%-KI] *					
1.Quartil	5,5 [2,6; 10,4]	5,5 [2,6; 11,7]	-	-	-
Median	NE [7,0; NE]	NE [7,0; NE]	4,1 [2,2; 13,9]	5,2 -	5,1 [3,0 ; 9,7]
3. Quartil	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	-	-	-
6-Monats-PFS (%) [95%-KI]*	71 [51 ; 84]	69 [51 ; 82]	-	-	41 [20; 61]
12-Monats-PFS (%) [95%-KI]*	-	-	-	-	21 [6; 40]
Vorbehandelte Patienten (N)	57	57	-	-	5
Progression oder Tod – n (%)	41 (72)	38 (67)	-	-	4 (80)
Zensierungen, Follow-up beendet – n (%)	4 (7)	7 (12)	-	-	-
Zensierungen, Follow-up laufend– n (%)	12 (21)	12 (21)	-	-	1 (20)
Kaplan-Meier Schätzer – Monate [95%-KI] *					
1.Quartil	4,4 [2,5; 6,9]	3,3 [1,4; 5,2]	-	-	-
Median	10,2 [6,9; 16,7]	8,6 [5,2; 16,8]	-	-	5,5 [0,6; 6,5]
3. Quartil	21,0 [13,9; NE]	NE [16,8; NE]	-	-	-
6-Monats-PFS (%) [95%-KI]*	66 [52; 77]	56 [42; 68]	-	-	27 [1; 69]
12-Monats-PFS (%) [95%-KI]*	40 [26; 54]	41 [28; 54]	-	-	0 [-]

* Schätzung mit Hilfe der Brookmeyer-Crowley-Methode

≠ Das mediane PFS wurde für die Subgruppe der Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600E-Mutation (n=24) berichtet (5,2 Monate).

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; NE = nicht erreicht; PFS = progression-free survival

Ergebnisse für nicht-vorbehandelte Patienten

Das progressionsfreie Überleben (PFS) war sekundärer Endpunkt der BRF113928 Studie. Das PFS war dabei definiert als die Zeit vom Beginn der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie bis zur Tumorprogression oder dem Tod jedweder Ursache. Die Tumorevaluation erfolgte standardisiert anhand der RECIST-Kriterien jeweils durch den Prüfarzt und wurde durch ein unabhängiges Expertenkomitee (IRC) validiert. Das **mediane PFS** für **nicht-vorbehandelte Patienten** unter der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie konnte noch nicht ermittelt werden, da zum Zeitpunkt des Datenschnitts (08.08.2016) noch 64% der Patienten zensiert waren. Das 1. Quartil des PFS lag bei 5,5 Monaten (Erhebung durch den Prüfarzt sowie IRC). Der Anteil von Patienten mit progressionsfreiem 6-Monats-Überleben lag bei 71% (Erhebung durch den Prüfarzt; Abbildung 9) und 69% (Erhebung durch IRC; Abbildung 10).

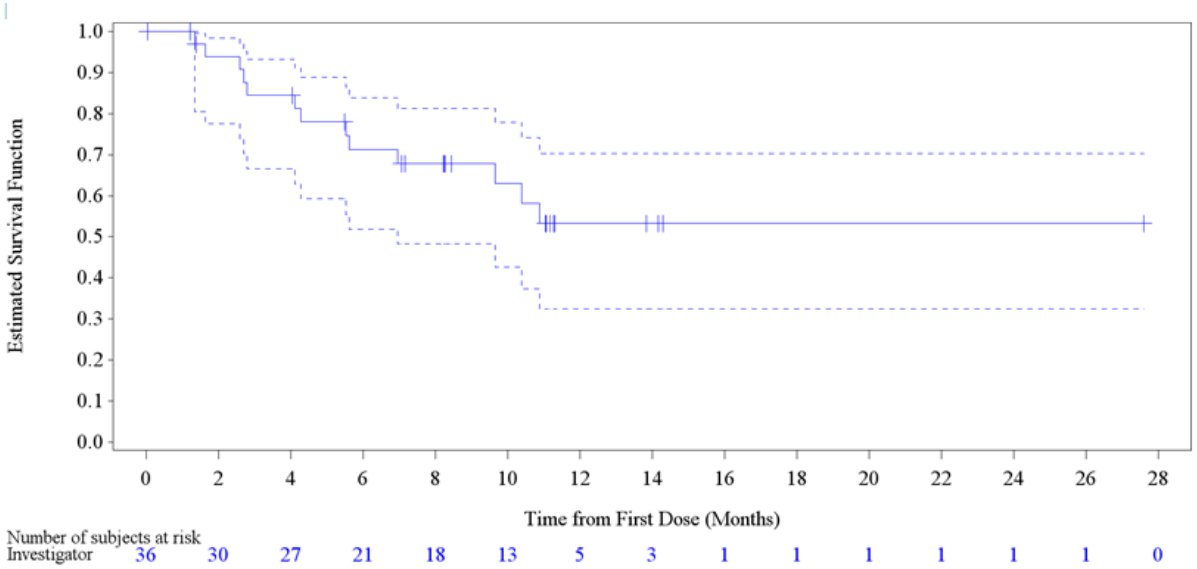

Abbildung 9 Ergebnisse für progressionsfreies Überleben bei nicht-vorbehandelten Patienten erhoben durch den Prüfarzt in der Studie BRF113928: Kaplan-Meier Kurve und 95%-Konfidenzintervall.
Quelle: (10)

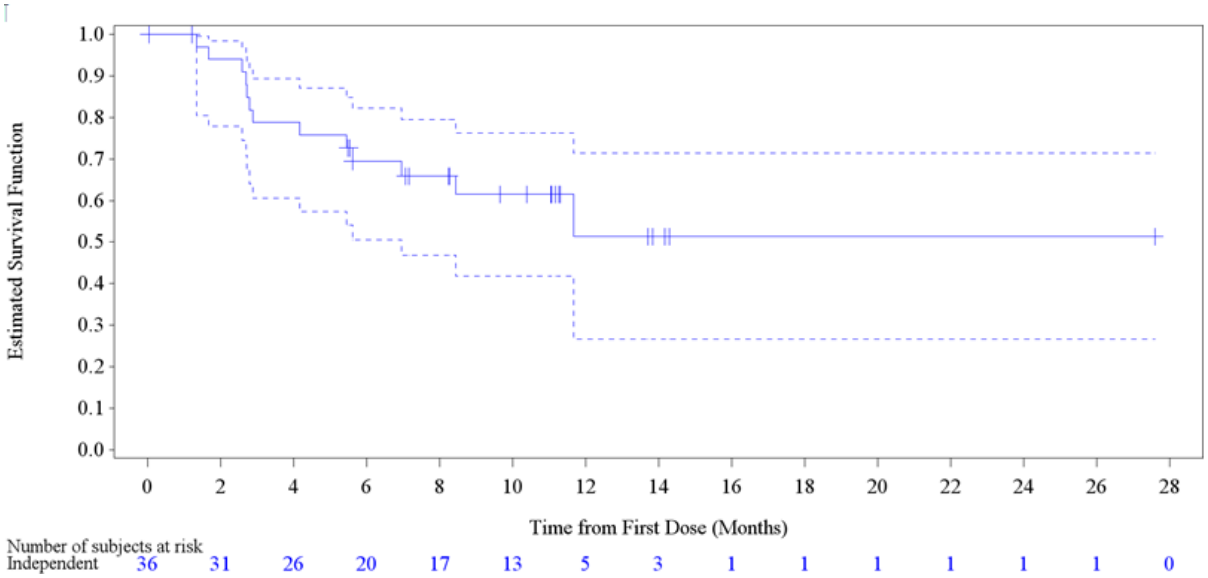

Abbildung 10 Ergebnisse für progressionsfreies Überleben bei nicht-vorbehandelten Patienten erhoben durch IRC in der Studie BRF113928: Kaplan-Meier Kurve und 95%-Konfidenzintervall
Quelle: (10)

In der retrospektiven Studie von Cardarella et al. 2013 wurde bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC das PFS unter platinbasierter Erstlinientherapie ermittelt (n=7). In der Studie lag das **mediane PFS** bei 4,1 Monaten für **nicht-vorbehandelte Patienten** mit einer BRAF-V600E-Mutation (Abbildung 11).

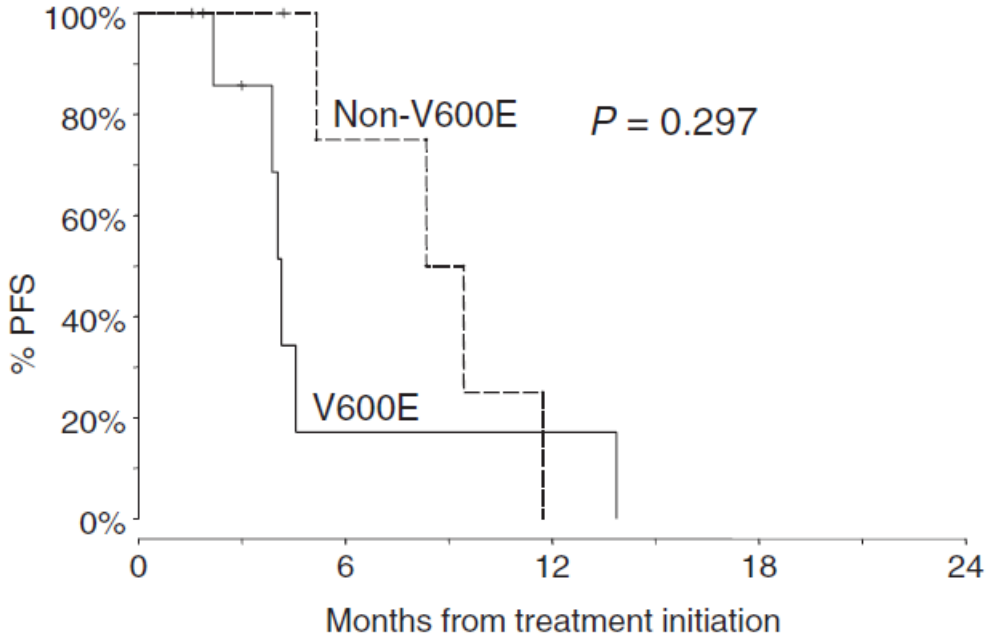

Abbildung 11 Ergebnisse für progressionsfreies Überleben bei nicht-vorbehandelten Patienten mit BRAF-V600E-Mutation versus Patienten mit einer anderen BRAF-Mutation in der Studie Cardarella et al. 2013: Kaplan-Meier Kurve.

Abkürzungen: V600E = Patienten mit einer BRAF-V600E-Mutation; Non-V600E = Patienten mit einer anderen BRAF-Mutation.
Quelle: (13)

In der retrospektiven Studie von Ding et al. 2017 wurde bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600E-Mutation das mediane PFS unter platinbasierter Erstlinientherapie ermittelt (n=24). In der Studie zeigte sich für **nicht-vorbehandelte Patienten**, dass das **mediane PFS** bei 5,2 Monaten lag (Abbildung 12).

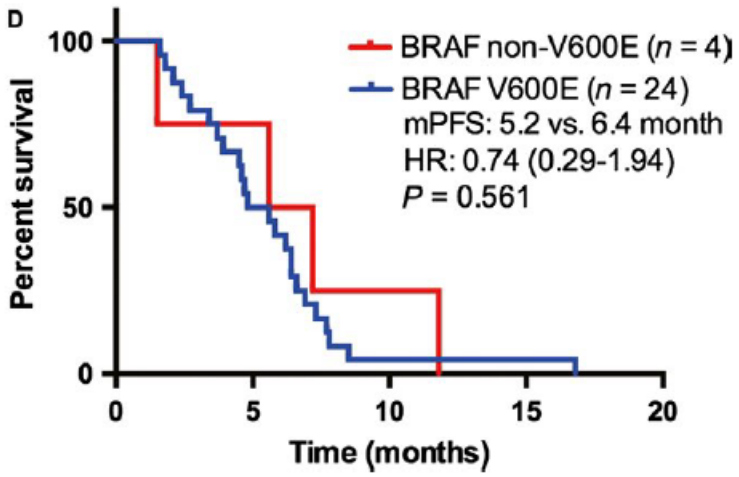

Abbildung 12 Ergebnisse für progressionsfreies Überleben bei nicht-vorbehandelten Patienten mit BRAF-V600E-Mutation (n=24) versus BRAF-nicht-V600E-Mutation (n=4) in der Studie Ding et al. 2017: Kaplan-Meier Kurve.

Abkürzungen: BRAF = rapidly accelerated fibrosarcoma - Isoform B; HR = Hazard Ratio; mPFS = median progression-free survival
Quelle: (14)

Das PFS war in der Register-Analyse des NGM Köln definiert als die Zeit vom Beginn der systemischen Therapie (platinbasierte Chemotherapie + Drittgenerationszytostatikum für nicht-vorbehandelte Patienten bzw. Pemetrexed, Nintedanib + Docetaxel, Nivolumab für vorbehandelte Patienten) bis zur Tumorprogression oder dem Tod jedweder Ursache. Die Angaben wurden den Patientenakten entnommen. Das **mediane PFS** für **nicht-vorbehandelte Patienten** unter zweckmäßiger Vergleichstherapie (n=26) lag bei 5,1 Monaten. Der Anteil von Patienten mit einem progressionsfreien 6- bzw. 12-Monats-Überleben lag bei 41% bzw. 21% (Abbildung 13).

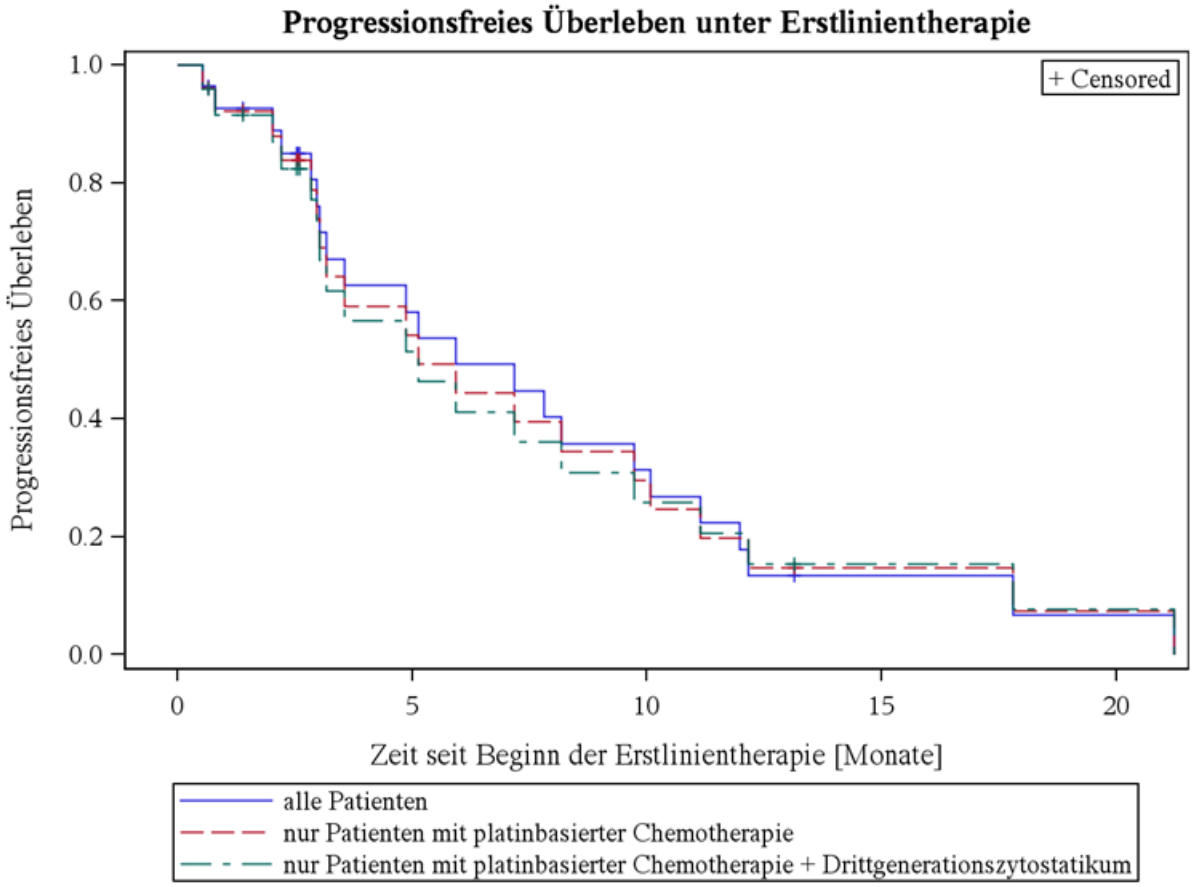

Abbildung 13 Ergebnisse für progressionsfreies Überleben bei nicht-vorbehandelten Patienten in der Register-Analyse des NGM Köln: Kaplan-Meier Kurve.
Quelle: (12)

Ergebnisse für vorbehandelte Patienten

Das **mediane PFS** in der BRF113928 Studie für **vorbehandelte Patienten** unter Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie lag bei 10,2 Monaten (Erhebung durch den Prüfarzt, Abbildung 14) und 8,6 Monaten (Erhebung durch IRC, Abbildung 15). Der Anteil von Patienten mit progressionsfreiem 6- bzw. 12-Monats-Überleben lag bei 66% bzw. 40% (Erhebung durch den Prüfarzt) und 56% bzw. 41% (Erhebung durch IRC).

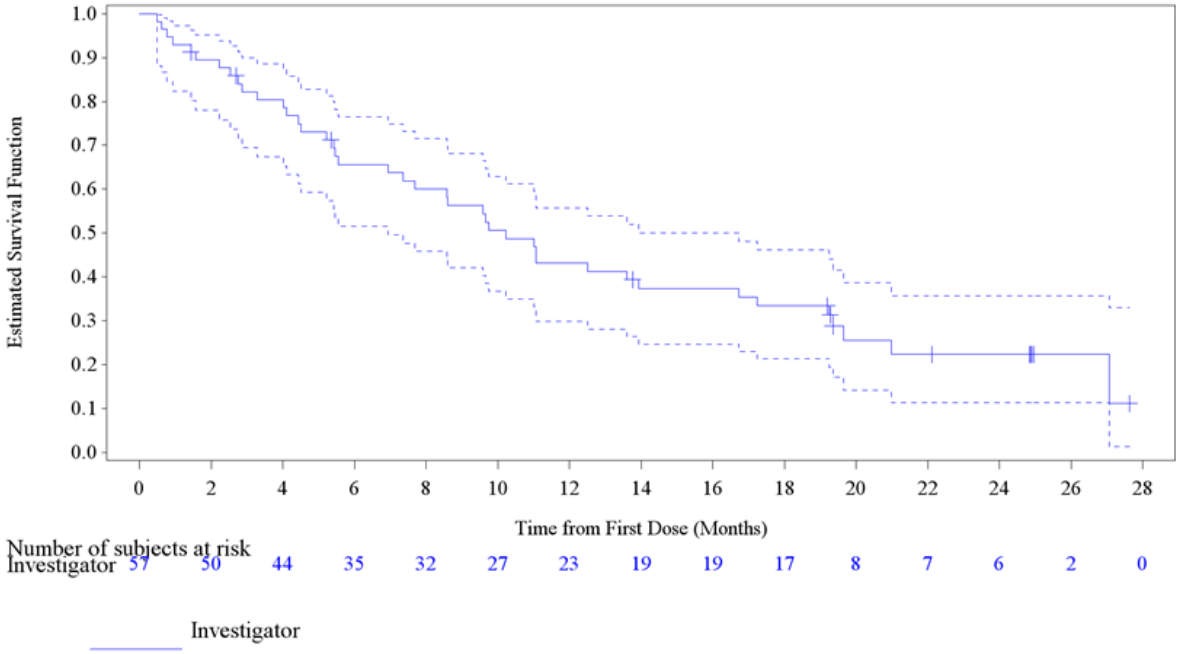

Abbildung 14 Ergebnisse für progressionsfreies Überleben bei vorbehandelten Patienten erhoben durch den Prüfarzt in der Studie BRF113928: Kaplan-Meier Kurve und 95%-Konfidenzintervall.
Quelle: (10)

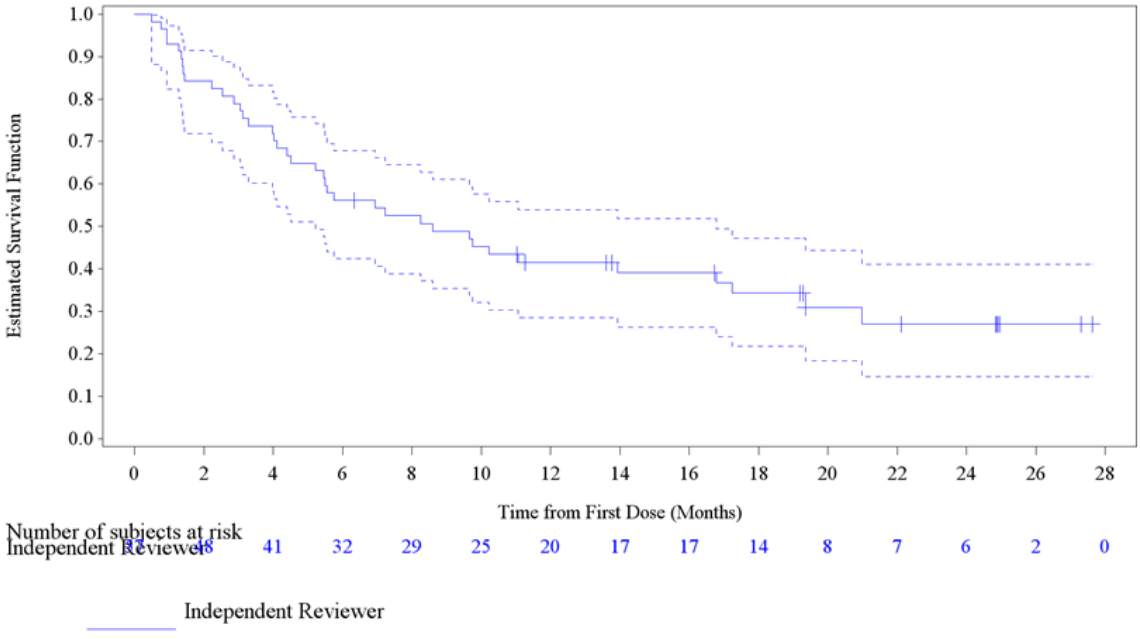

Abbildung 15 Ergebnisse für progressionsfreies Überleben bei vorbehandelten Patienten erhoben durch IRC in der Studie BRF113928: Kaplan-Meier Kurve und 95%-Konfidenzintervall.
Quelle: (10)

In der Register-Analyse des NGM Köln lag das **mediane PFS** für **vorbehandelte Patienten** (n=5) bei 5,5 Monaten. Der Anteil von Patienten mit einem progressionsfreien 6- bzw. 12-Monats-Überleben lag bei 27% bzw. 0% (Abbildung 16).

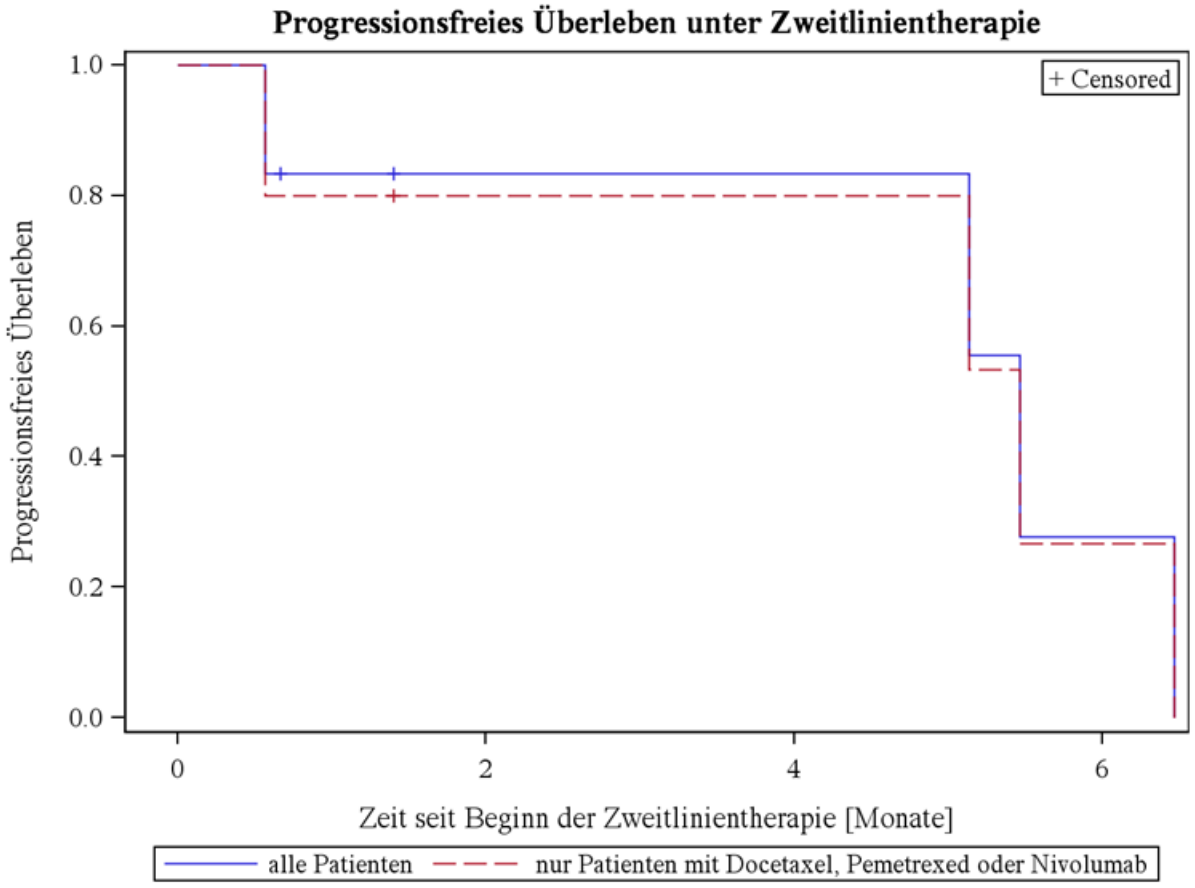

Abbildung 16 Ergebnisse für progressionsfreies Überleben bei vorbehandelten Patienten in der Register-Analyse des NGM Köln: Kaplan-Meier Kurve.
Quelle: (12)

Zusammenfassung und historischer Vergleich

Für nicht-vorbehandelte Patienten konnte das mediane progressionsfreie Überleben in der BRF113928 Studie noch nicht ermittelt werden. Jedoch liegt das 1. Quartil für das mediane progressionsfreie Überleben bereits bei 5,5 Monaten und damit über dem Median für die Vergleichstherapie. In den Chemotherapie-Studien lag das mediane progressionsfreie Überleben bei 4,1 Monaten bis 5,2 Monaten und ist damit niedriger als das 1. Quartil des progressionsfreien Überlebens unter der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie. Daher

ist für die Gruppe der nicht-vorbehandelten Patienten von einer Überlegenheit der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie auszugehen. Die 6-Monats-Rate für progressionsfreies Überleben lag bei 69% in der BRF113928 Studie vs. 41% unter Chemotherapie (NGM Köln).

Für vorbehandelte Patienten zeigte sich unter der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie eine Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens um 3,1 Monate im Vergleich zu Chemotherapie (8,6 Monate vs. 5,5 Monate). Die 6- und 12-Monats-Raten für progressionsfreies Überleben lagen bei 56% und 41% unter Dabrafenib + Trametinib vs. 27% und 0% unter Chemotherapie. Für die Vergleichsgruppe der vorbehandelten Patienten standen nur fünf Patienten zur Verfügung, was die Aussagekraft für diese Patientenpopulation einschränkt.

Zusammenfassend zeigt die Analyse des Endpunktes progressionsfreies Überleben einen Vorteil der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie gegenüber Chemotherapie insbesondere für nicht-vorbehandelte Patienten. Für vorbehandelte Patienten ist die Aussagekraft aufgrund der kleinen Patientenpopulation eingeschränkt.

4.3.2.3.3.3 Tumoransprechen – 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 4-39: Operationalisierung des Endpunktes Tumoransprechen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
BRF113928	1. Gesamtansprechrate Die Gesamtansprechrate (overall response rate, ORR) war definiert als der Anteil der Patienten, die vom Beginn der Behandlung bis Eintreten eines der Ereignisse Tumorprogression, Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie oder Tod entweder ein bestätigtes partielles (partial response, PR) oder vollständiges Ansprechen (complete response, CR) als bestes Ansprechen gemäß den RECIST-Kriterien aufwiesen. 2. Krankheitskontrollrate Die Krankheitskontrollrate (disease control rate, DCR) war definiert als der Anteil der Patienten, die vom Beginn der Behandlung bis Eintreten eines der Ereignisse Tumorprogression, Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie oder Tod entweder ein bestätigtes partielles (PR) oder vollständiges Ansprechen (CR) oder eine stabile Erkrankung (SD) (bzw. weder CR noch Krankheitsprogression bei Patienten ohne messbare Läsionen zu Studienbeginn) als bestes Ansprechen gemäß den RECIST-Kriterien aufwiesen. 3. Zeit bis zum Ansprechen Die Zeit bis zum Ansprechen (time to response; TTR) war definiert als die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum erstmaligen Erreichen eines dokumentierten partiellen (PR) oder vollständigen Ansprechens (CR). 4. Dauer des Ansprechens Die Dauer des Ansprechens war definiert als die Zeit vom ersten dokumentierten vollständigen (CR) oder partiellen Ansprechen (PR) bis zum Eintreten eines der Ereignisse dokumentierte Progression oder Tod jedweder Ursache. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation. Das Tumoransprechen und das Auftreten einer Krankheitsprogression wurden mittels radiologischer bzw. photographischer Evidenz auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) bestimmt. Tumorevaluationen erfolgten zu Studienbeginn, danach alle 6 Wochen bis zur 36.Woche, dann alle 12 Wochen bis zur Progression. Wenn zum Zeitpunkt des Therapieabbruchs noch keine Krankheitsprogression vorlag, wurden Untersuchungen zur Tumorevaluation protokollgemäß fortgeführt bis eines der Ereignisse Progression, Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie oder Tod eintrat.
Cardarella et al. 2013	Gesamtansprechrate Die Gesamtansprechrate (overall response rate, ORR) war definiert als der Anteil der Patienten, die ein partielles (partial response, PR) oder vollständiges Ansprechen (complete response, CR) gemäß den RECIST-Kriterien aufwiesen. Die Tumorevaluation wurde mittels der RECIST 1.1 Kriterien von einem erfahrenen Radiologen standardisiert erhoben.
Ding et al. 2017	Gesamtansprechrate Die Gesamtansprechrate (overall response rate, ORR) war definiert als der Anteil der Patienten, die ein partielles (partial response, PR) oder vollständiges Ansprechen (complete response, CR) gemäß den RECIST-Kriterien aufwiesen. Die Tumorevaluation wurde mittels der RECIST 1.1 Kriterien erhoben und erfolgte zu Therapiebeginn, nach einem Monat und nachfolgend alle zwei Monate.
NGM Köln 2017	Gesamtansprechrate Die Gesamtansprechrate (overall response rate, ORR) war definiert als der Anteil der

	Patienten, die mindestens ein partielles (complete response, CR oder partial response, PR) Ansprechen aufwiesen. Die ORR wurde für jede Therapielinie berechnet.

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.

Tabelle 4-40 Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Tumoransprechen in weiteren Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
BRF113928	nein	nicht zutreffend	ja	ja
Cardarella et al. 2013	nein	nicht zutreffend	ja	ja
Ding et al. 2017	nein	nicht zutreffend	ja	ja
NGM Köln 2017	nein	nicht zutreffend	ja	ja
Abkürzungen: ITT, Intention to treat; NGM = Netzwerk Genomische Medizin				

BRF113928

Es handelt sich um eine interventionelle, nicht-randomisierte, nicht-vergleichende Studie in der drei Kohorten von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600E-Mutation prospektiv untersucht wurden. In diesem Design ist eine Verblindung des Prüfarztes nicht möglich. Der Endpunkt Tumoransprechen wurde mittels der RECIST 1.1 Kriterien standardisiert und objektivierbar erhoben (17). Der Endpunkt wurde vom Prüfarzt erhoben und von einem unabhängigen Expertenkomitee (IRC) validiert. Das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist daher als gering einzuschätzen. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte gibt es nicht.

Cardarella et al. 2013

Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie, in der NSCLC-Patienten bezüglich des Mutationsstatus ihres Tumors in Gruppen eingeteilt wurden (BRAF-V600E, nicht-BRAF-V600E und Wildtyp). Erhoben wurden die Patientencharakteristika und klinischen Parameter mittels Patientenfragebögen und Angaben in Patientenakten. In diesem Design ist eine

Verblindung des Endpunkt-Erhebers nicht möglich. Der Endpunkt Tumoransprechen für diese Subgruppe wurde mittels der RECIST 1.1 Kriterien standardisiert erhoben (17). Das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist daher als gering einzuschätzen. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte gibt es nicht.

Ding et al. 2017

Es handelt sich um eine retrospektive Studie, in der NSCLC-Patienten bezüglich des Mutationsstatus ihres Tumors in Gruppen eingeteilt wurden (BRAF-, EGFR und KRAS-Mutation). Die Erhebung der Patientencharakteristika und klinischen Parameter ist nicht detailliert beschrieben. Von einer Verblindung des Endpunkt-Erhebers ist nicht auszugehen. Der Endpunkt Tumoransprechen wurde mittels der RECIST 1.1 Kriterien standardisiert erhoben (17). Das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist daher als gering einzuschätzen. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte gibt es nicht.

NGM Köln

Es handelt sich um eine retrospektive Studie, die Patienten mit fortgeschrittenem BRAF-V600E-positivem NSCLC (Stadium IIIB oder IV), die in deutschen Kliniken behandelt wurden, untersucht. Erhoben wurden die Patientencharakteristika und klinischen Parameter anhand der Angaben in den Patientenakten. In diesem Design ist eine Verblindung des Endpunkt-Erhebers nicht möglich. Der Endpunkt Tumoransprechen wurde vom behandelnden Arzt erhoben. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte gibt es nicht.

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.

Tabelle 4-41 Ergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen

Tumoransprechen	**BRF113928 (Datenschnitt 08.08.2016)**		**Cardarella et al. 2013**	**Ding et al. 2017**	**NGM Köln**
	Prüfarzt	IRC			
Nicht-vorbehandelte Patienten (N)	36	36	7	28	26
Bestes Ansprechen* – n; (%)					
Vollständiges Ansprechen (CR)	2 (6)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	1 (5)
Partielles Ansprechen (PR)	20 (56)	21 (58)	2 (28,6)	8 (28,6)	9 (45)
Stabile Erkrankung (SD)	5 (14)	4 (11)	3 (42,9)	14 (50,0)	3 (15)
Krankheitsprogression (PD)	5 (14)	7 (19)	2 (28,6)	6 (21,4)	2 (25)
Keine CR oder PR†	0	0	-	-	-
Nicht auswertbar (NE)	4 (11)	3 (8)	-	-	-
Fehlwerte	-	-	-	-	6
Gesamtansprechrate (ORR) –n; %	22 (61,1)	22 (61,1)	2 (28,6)	8 (28,6)	10 (38,5)
[95%-KI][¥]	[43,5; 76,9]	[43,5; 76,9]	-	-	[20,2; 59,4]
Krankheitskontrollrate (DCR) –n (%)	27 (75,0)	26 (72,2)	5 (71,4)	22 (78,6)	13 (50,0)
Zeit bis zum Ansprechen – N gesamt	22	22			
Monate [95%-KI] **					
1.Quartil	1,4 [1,3; 1,4]	1,4 [1,3; 1,4]	-	-	-
Median	1,4 [1,4; 1,5]	1,4 [1,4; 1,5]	-	-	-
3. Quartil	1,5 [1,4; 2,8]	1,6 [1,4; 4,3]	-	-	-
Dauer des Ansprechens – N gesamt	22	22			7[≠]
Progression oder Tod – n (%)	6 (27)	6 (27)	-	-	-
Zensierungen, Follow-up beendet – n (%)	1 (5)	3 (14)	-	-	-
Zensierungen, Follow-up laufend– n (%)	15 (68)	13 (59)	-	-	-
Monate [95%-KI] **					
1.Quartil	9,0 [4,1; NE]	6,9 [2,8; NE]	-	-	-
Median	NE [8,3; NE]	NE [6,9; NE]	-	-	4,1 [1,1; 15,6]
3. Quartil	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	-	-	-
Vorbehandelte Patienten (N)	57	57	-	-	5
Bestes Ansprechen* – n; (%)					
Vollständiges Ansprechen (CR)	3 (5)	2 (4)	-	-	0 (0)

Tumoransprechen	**BRF113928 (Datenschnitt 08.08.2016)**		**Cardarella et al. 2013**	**Ding et al. 2017**	**NGM Köln**
	Prüfarzt	IRC			
Partielles Ansprechen (PR)	35 (61)	34 (60)	-	-	0 (0)
Stabile Erkrankung (SD)	8 (14)	4 (7)	-	-	1 (25)
Krankheitsprogression (PD)	7 (12)	8 (14)	-	-	1 (25)
Keine CR oder PR†	0	3 (5)	-	-	-
Nicht auswertbar (NE)/unbekannt	4 (7)	6 (11)	-	-	2 (50)
Fehlende Angaben	-	-	-	-	1
Gesamtansprechrate (ORR) –n; %	38 (66,7)	36 (63,2)	-	-	0 (0)
[95%-KI][¥]	[52,9; 78,6]	[49,3; 75,6]	-	-	[0,0; 52,2]
Krankheitskontrollrate (DCR) –n (%)	46 (80,7)	40 (70,2)	-	-	1 (20,0)
Zeit bis zum Ansprechen – N gesamt	38	36			
Monate [95%-KI] **					
1.Quartil	1,3 [1,2; 1,3]	1,3 [1,2; 1,3]	-	-	-
Median	1,4 [1,3; 1,5]	1,4 [1,3; 1,4]	-	-	-
3. Quartil	2,8 [1,4; 5,4]	1,5 [1,4; 1,7]	-	-	-
Dauer des Ansprechens – N gesamt	38	36	-	-	-
Progression oder Tod – n (%)	27 (71)	20 (56)	-	-	-
Zensierungen, Follow-up beendet – n (%)	0	5 (14)	-	-	-
Zensierungen, Follow-up laufend– n (%)	11 (29)	11 (31)	-	-	-
Monate [95%-KI] **					
1.Quartil	5,8 [4,2; 7,2]	4,7 [3,3; 8,3]	-	-	-
Median	9,8 [6,9; 16,0]	12,6 [5,8; NE]	-	-	-
3. Quartil	25,6 [14,0; NE]	NE [16,0; NE]	-	-	-

* Definition gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1)

† bei Patienten, bei denen zu Studienbeginn keine messbaren Läsionen (das heißt nur Non-Target-Läsionen gemäß den RECIST-Kriterien) vorlagen

[≠] Der Wert konnte nur für n=7 Patienten ermittelt werden.

[¥] Schätzung mit Hilfe der exakten Clopper-Pearson-Methode

** Schätzung mit Hilfe der Brookmeyer-Crowley-Methode

Abkürzungen: IRC = Independent Review Committee; CR = complete response; DCR = disease control rate; KI = Konfidenzintervall; NE = nicht erreicht; ORR = overall response rate; PD = progressive disease; PR = partial

Tumoransprechen	BRF113928 (Datenschnitt 08.08.2016)		Cardarella et al. 2013	Ding et al. 2017	NGM Köln
	Prüfarzt	IRC			
response; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD = stable disease					

Ergebnisse für nicht-vorbehandelte Patienten

Das Tumoransprechen in der BRF113928 Studie wurde mittels der Gesamtansprechrate (ORR), der Krankheitskontrollrate (DCR), der Zeit bis zum Ansprechen (TTR) sowie der Dauer des Ansprechens (DoR) operationalisiert. Die ORR war primärer Endpunkt und war dabei definiert als der Anteil der Patienten, die vom Beginn der Behandlung bis zur Tumorprogression oder dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie oder dem Tod ein bestätigtes partielles (PR) oder vollständiges Ansprechen (CR) als bestes Ansprechen aufwiesen. Die DCR erfasst zusätzlich den Anteil der Patienten, die bei mindestens einer Untersuchung nach Studienbeginn eine stabile Erkrankung hatten. Die TTR umfasste die Zeit von der ersten Gabe der Studienmedikation bis zum ersten Ansprechen auf Therapie. Die DoR war definiert als die Zeit vom erstmaligen Erreichen eines bestätigten partiellen oder vollständigen Ansprechens bis zur ersten dokumentierten Progression der Erkrankung oder bis zum Tod jedweder Ursache. Die Evaluation aller Parameter des Tumoransprechens erfolgte standardisiert anhand der RECIST-Kriterien jeweils durch den Prüfarzt und wurde durch ein unabhängiges Expertenkomitee (IRC) validiert.

Zum Datenschnitt am 08.08.2016 zeigten sich insgesamt hohe **Gesamtansprechraten** unter der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie. Die **ORR** bei Endpunkterhebung durch den Prüfarzt lag bei 61,1% für **nicht vorbehandelte Patienten**. Von den 36 Patienten zeigten 6% ein komplettes (n=2) und 56% ein partielles Ansprechen (n=20). Die ORR bei Endpunkterhebung durch IRC bestätigte dieses Ergebnis (ORR für nicht-vorbehandelte Patienten = 61,1%). Die **DCR** lag bei 75,0% bzw. 72,2% (Endpunkterhebung durch den Prüfarzt bzw. IRC). Es zeigte sich bei 33 der 34 auswertbaren Patienten (97,1%) eine **Verringerung der Tumormasse** erhoben durch den Prüfarzt bzw. IRC. Bei 26 Patienten war die Verringerung der Tumormasse größer oder gleich 30% bezogen auf den Ausgangswert (76,5%). Insgesamt 6 Patienten bzw. ein Patient wiesen ein komplettes Verschwinden der Zielläsionen auf (17,6%) (Abbildung 17 bzw. Abbildung 18). Insgesamt 22 von 36 nicht-vorbehandelten Patienten wiesen bei Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt ein Ansprechen auf die Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie auf (CR+PR). Die **mediane TTR** lag bei 1,4 Monaten bei Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt bzw. IRC. Die **mediane DoR** für diese Patienten konnte noch nicht ermittelt werden, da noch 73% der Patienten unter Beobachtung waren [95%-KI: 7,0; NE] (Abbildung 19).

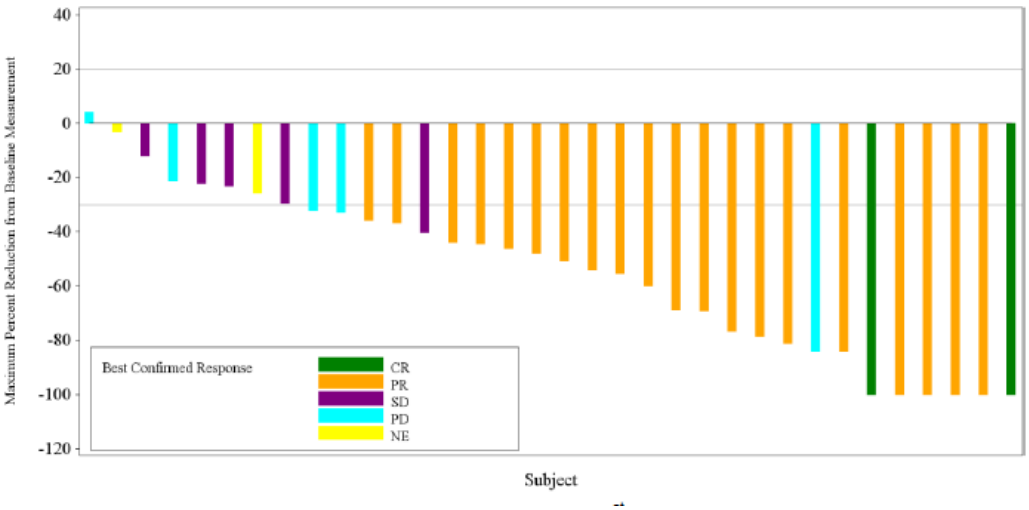

Abbildung 17 Wasserfall-Diagramm für nicht-vorbehandelte Patienten: Maximale Reduktion der Tumormasse gegenüber dem Ausgangswert erhoben durch den Prüfarzt in der Studie BRF113928

Reduktion der Summe der Durchmesser der Zielläsionen gemäß der RECIST-Kriterien: die durchgezogene Linie bei 20% markiert die Progression, die durchgezogene Linie bei -30% markiert das partielle Ansprechen.
Abkürzungen: CR = complete Response; PR = partial response; SD = stable disease; PD = progressive disease; NE = not evaluable.
Quelle: (8)

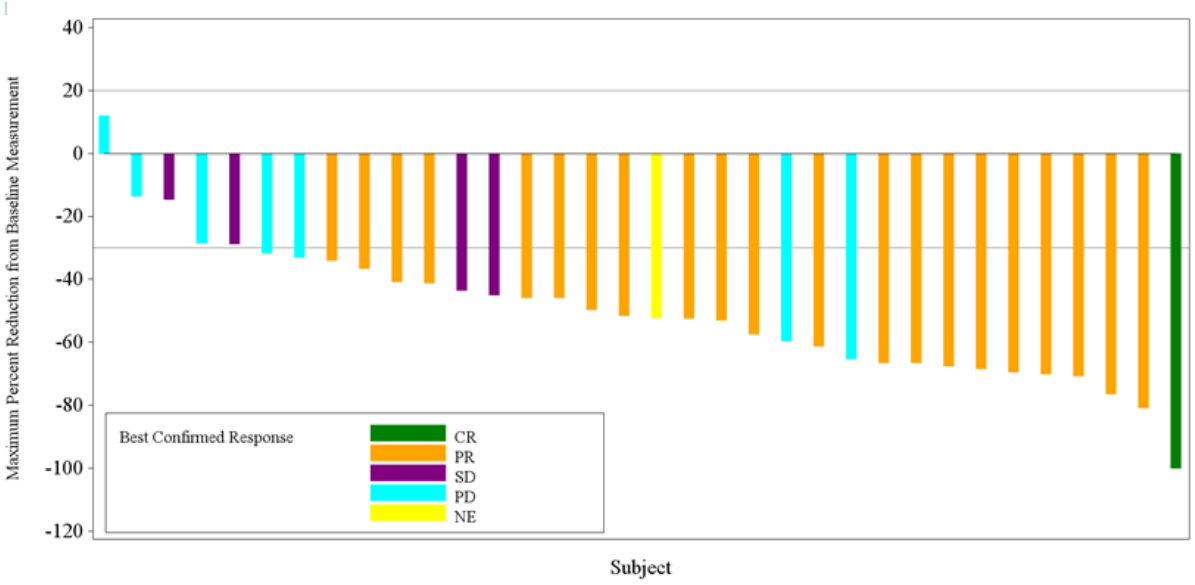

Abbildung 18 Wasserfall-Diagramm für nicht-vorbehandelte Patienten: Maximale Reduktion der Tumormasse gegenüber dem Ausgangswert erhoben durch IRC in der Studie BRF113928
Reduktion der Summe der Durchmesser der Zielläsionen gemäß der RECIST-Kriterien: die durchgezogene Linie bei 20% markiert die Progression, die durchgezogene Linie bei -30% markiert das partielle Ansprechen.
Abkürzungen: CR = complete Response; IRC = independent review committee; PR = partial response; SD = stable disease; PD = progressive disease; NE = not evaluable
Quelle: (10)

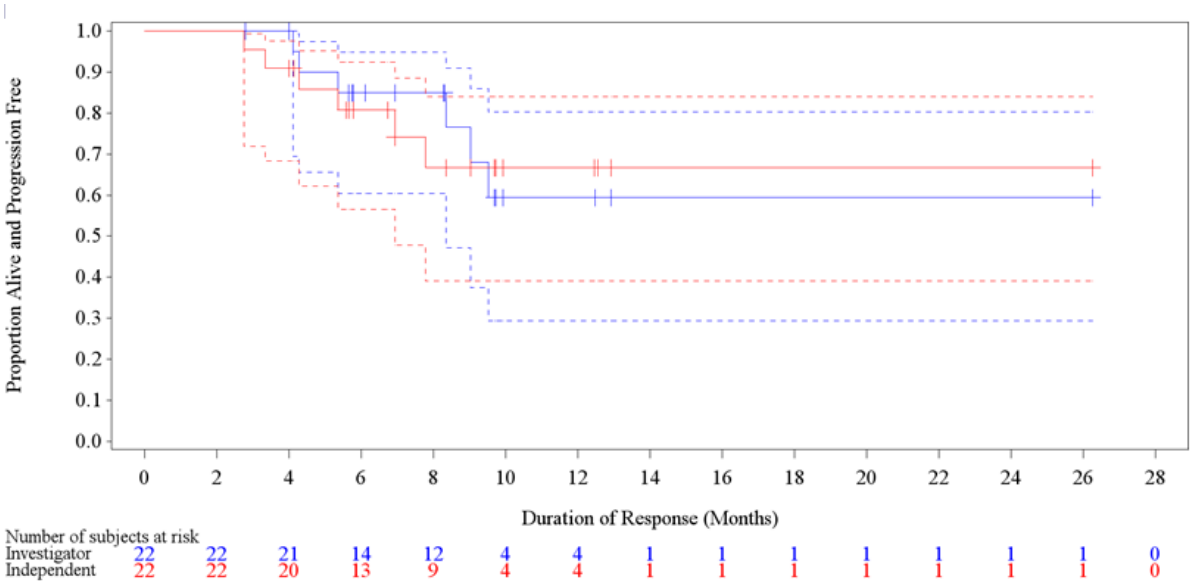

Abbildung 19 Ergebnisse für Ansprechdauer bei nicht-vorbehandelten Patienten erhoben durch IRC und den Prüfarzt in der Studie BRF113928: Kaplan-Meier Kurven und 95%-Konfidenzintervalle
Abkürzungen: DoR = duration of response; IRC = independent review committee.
Quelle: (10)

In der retrospektiven Studie von Cardarella et al. 2013 wurde bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC das beste Ansprechen auf eine platinbasierte Erstlinientherapie gemäß der RECIST-Kriterien (Version 1.1) ausgewertet. Patienten, die bereits eine palliative Chemotherapie oder eine neoadjuvante oder adjuvante Chemotherapie erhalten hatten, wurden von dieser Analyse ausgeschlossen. In der Studie zeigte sich, dass Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600-Mutation vergleichsweise schlecht auf die platinbasierte Chemotherapie ansprachen. So lag die **ORR** bei 28,6% für **nicht-vorbehandelte Patienten** mit einer BRAF-V600E-Mutation (2 von 7 Patienten zeigten eine PR). Die **DCR** lag bei 71,4%. Die Zeit bis zum Ansprechen oder Dauer des Ansprechens wurden in der Studie nicht untersucht.

In der retrospektiven Studie von Ding et al. 2017 wurde bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC das beste Ansprechen auf eine platinbasierte Erstlinientherapie gemäß den RECIST-Kriterien (Version 1.1) ausgewertet. Die **ORR** lag bei 28,6% für **nicht-vorbehandelte Patienten** mit einer BRAF-Mutation (8 von 28 Patienten zeigten eine PR). Die **DCR** lag bei 78,6%. Die Zeit bis zum Ansprechen oder Dauer des Ansprechens wurden in der Studie nicht untersucht.

In der retrospektiven Register-Analyse des NGM Köln wurde das beste Ansprechen auf Therapie für Patienten mit einer platinbasierten Erstlinientherapie in Kombination mit einem Drittgenerationszytostatikum (n=26; Paclitaxel, Pemetrexed, Vinorelbin oder Gemcitabin). Weiterhin erhielten fünf Patienten eine nachfolgende Therapie mit Pemetrexed (n=1), Docetaxel (± Nintedanib; n=3) und Nivolumab (n=1), deren Ansprechen auf Therapie ebenfalls analysiert wurde. Die Tumorevaluation erfolgte durch den behandelnden Arzt.

Insgesamt 9 von 26 **nicht-vorbehandelten Patienten** mit BRAF-V600E-mutiertem NSCLC zeigten ein partielles Ansprechen und ein Patient ein komplettes Ansprechen auf eine platinbasierte Chemotherapie + Drittgenerationszytostatikum. Drei Patienten wiesen eine stabile Erkrankung (SD) bzw. zwei Patienten eine Progression (PD) als bestes Ansprechen auf Therapie auf. Von 6 Patienten fehlten die Informationen zum Ansprechen auf Therapie. Die **ORR** bzw. die **DCR** lagen entsprechend bei 38,5% bzw. 50,0%. Die **DoR** konnte nur für sieben Patienten ermittelt werden und lag bei 4,1 Monaten. Die Zeit bis zum Ansprechen wurde in der Studie nicht untersucht.

Ergebnisse für vorbehandelte Patienten

Auch für **vorbehandelte Patienten** zeigte sich zum Datenschnitt am 08.08.2016 eine hohe Ansprechrate unter Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie in der BRF113928 Studie.

Von den 57 Patienten, die bereits eine platinbasierte Erstlinientherapie erhalten hatten, wiesen 5% der Patienten (n=3) unter der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie ein komplettes Ansprechen und 61% ein partielles Ansprechen (n=35) auf (**ORR**: 66,7%). Die ORR bei Endpunkterhebung durch IRC bestätigte im Wesentlichen dieses Ergebnis (ORR für vorbehandelte Patienten = 63,2%). Die **DCR** lag bei 80,7% bzw. 70,2% (Endpunkterhebung durch den Prüfarzt bzw. IRC). Es zeigte sich bei 48 bzw. 43 der 54 bzw. 49 auswertbaren Patienten (88,9% bzw. 87,8%) eine **Verringerung der Tumormasse** erhoben durch den Prüfarzt bzw. IRC. Bei 40 bzw. 38 Patienten war die Verringerung der Tumormasse größer oder gleich 30% bezogen auf den Ausgangswert (74,1% bzw. 77,6%). Insgesamt 6 bzw. 9 Patienten wiesen ein komplettes Verschwinden der Zielläsionen auf (11,1% bzw. 18,4%) (Abbildung 20 bzw. Abbildung 21). Die **mediane TTR** lag bei 1,4 Monaten bei Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt bzw. IRC. Die **mediane DoR** lag für die 38 von 56 Patienten mit Ansprechen auf die Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie (CR+PR) bei 9,8 Monaten bzw. 12,6 Monaten bei Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt bzw. IRC (Abbildung 22).

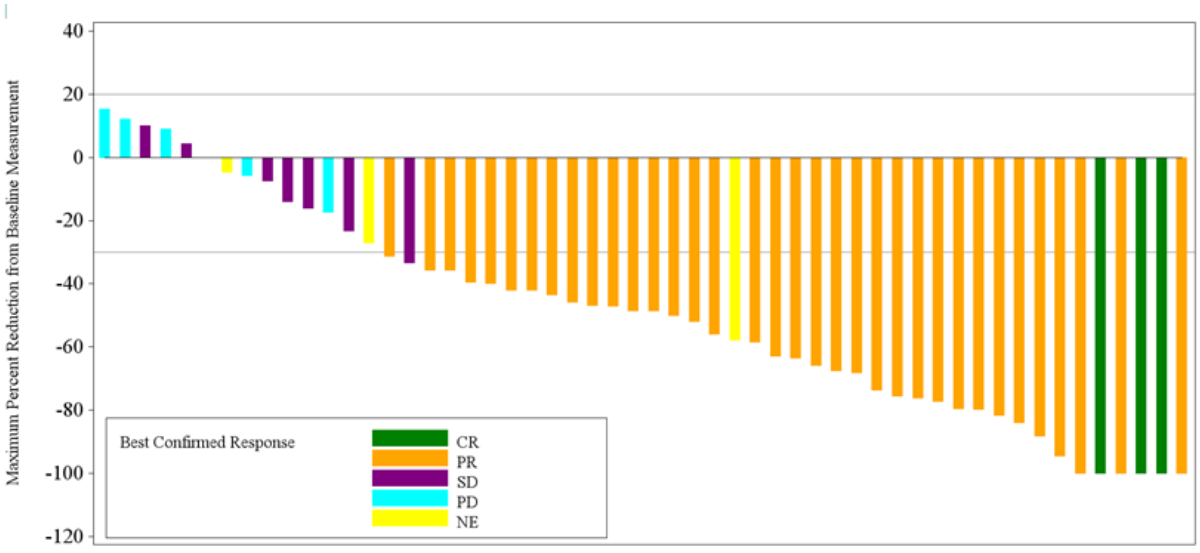

Abbildung 20 Wasserfall-Diagramm für vorbehandelte Patienten: Maximale Reduktion der Tumormasse gegenüber dem Ausgangswert erhoben durch den Prüfarzt in der Studie BRF113928

Reduktion der Summe der Durchmesser der Zielläsionen gemäß der RECIST-Kriterien: die durchgezogene Linie bei 20% markiert die Progression, die durchgezogene Linie bei -30% markiert das partielle Ansprechen.
Abkürzungen: CR = complete Response; PR = partial response; SD = stable disease; PD = progressive disease; NE = not evaluable.
Quelle: (10)

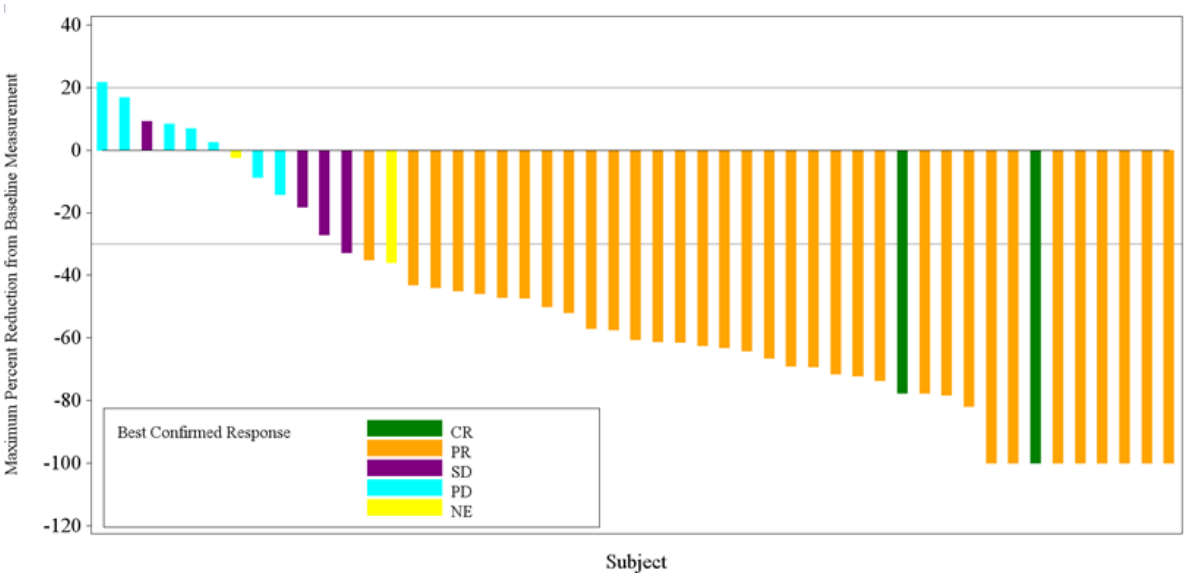

Abbildung 21 Wasserfall-Diagramm für vorbehandelte Patienten: Maximale Reduktion der Tumormasse gegenüber dem Ausgangswert erhoben durch IRC in der Studie 113928

Reduktion der Summe der Durchmesser der Zielläsionen gemäß der RECIST-Kriterien: die durchgezogene Linie bei 20% markiert die Progression, die durchgezogene Linie bei -30% markiert das partielle Ansprechen.
Abkürzungen: CR = complete Response; IRC = independent review committee; PR = partial response; SD = stable disease; PD = progressive disease; NE = not evaluable.
Quelle: (10)

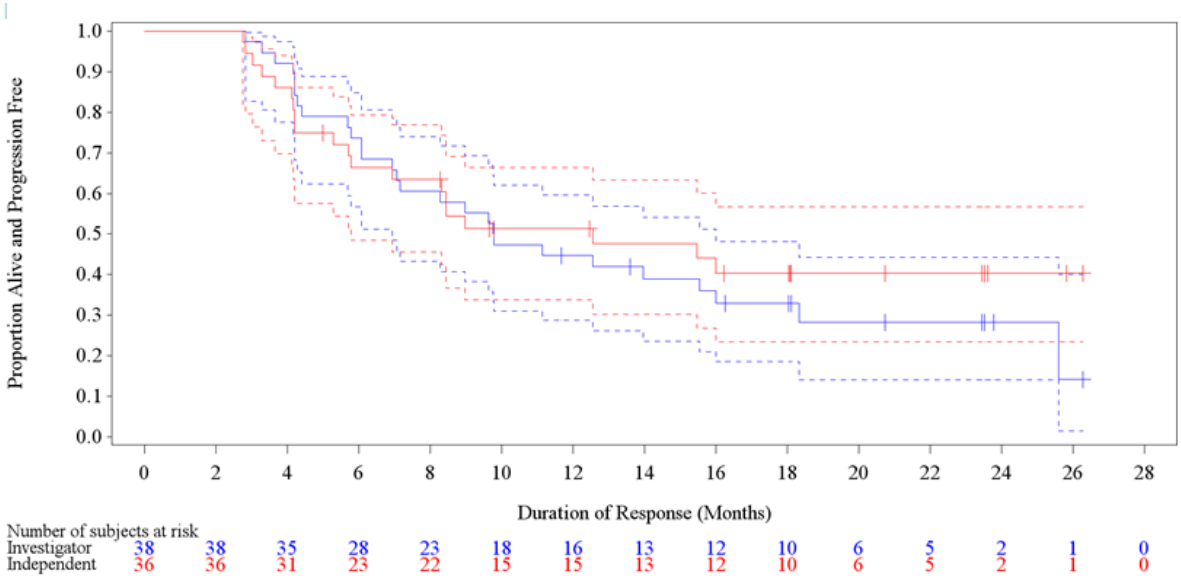

Abbildung 22 Ergebnisse für Ansprechdauer bei vorbehandelten Patienten erhoben durch IRC und den Prüfarzt in der Studie BRF113928: Kaplan-Meier Kurven und 95%-Konfidenzintervalle

Abkürzungen: DoR = duration of response; IRC = independent review committee.
Quelle: (10)

In der retrospektiven Register-Analyse des NGM Köln konnten nur fünf **vorbehandelte Patienten** untersucht werden. Kein Patient zeigte ein Ansprechen auf Therapie, bei 3 Patienten jedoch fehlten diese Informationen gänzlich, ein Patient wies eine PD und ein Patient eine SD als bestes Ansprechen auf Therapie auf. Die **ORR** und **DCR** lagen entsprechend bei 0% und 20,0%.

Zusammenfassende Bewertung und historischer Vergleich

In Bezug auf den primären Endpunkt ORR zeigte sich eine deutlich höhere Tumoransprechrate unter der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie gegenüber Chemotherapie unabhängig von der Vorbehandlung. So wiesen bei Beurteilung durch IRC 61,1% der nicht-vorbehandelten Patienten bzw. 63,2 % der vorbehandelten Patienten unter der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie ein Therapie-Ansprechen auf (DCR 72,2% bzw. 70,2%). Die mediane DoR konnte noch nicht ermittelt werden. Unter zweckmäßiger Vergleichstherapie lag das Tumoransprechen der nicht-vorbehandelten Patienten nur bei 28,6% - 38,5% (DCR 50,0% - 78,6%). Die mediane DoR lag unter Chemotherapie bei 4,1 Monaten (NGM Köln). Für die Vergleichsgruppe der vorbehandelten Patienten standen nur fünf Patienten zur Verfügung, von denen für drei Patienten keine Daten zum Ansprechen vorlagen; ein Patient zeigte eine PD und ein Patient eine SD.

Zusammenfassend zeigt die Analyse des Tumoransprechens für nicht-vorbehandelte Patienten einen überzeugenden und deutlichen Vorteil der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie gegenüber der Chemotherapie. Die hohe Ansprechrate unter Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie zeigte sich auch für vorbehandelte Patienten, für die jedoch keine belastbaren Vergleichsdaten vorlagen.

4.3.2.3.3.4 Verträglichkeit – 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 4-42: Operationalisierung des Endpunktes Verträglichkeit – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
BRF113928	Der Endpunkt Verträglichkeit umfasste folgende Operationalisierungen: • Unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) sind die folgenden Ereignisse bezeichnet, wenn sie sich in Zusammenhang mit der Therapie ereigneten: o Tod o Lebensbedrohliches Ereignis o Stationäre Behandlung oder eine Verlängerung einer stationären Behandlung o Eintritt anhaltender Erwerbsunfähigkeit oder Behinderung o Kongenitale Anomalie und Geburtsfehler o Ereignisse, die nicht unmittelbar zum Tod führen, lebensbrdohlich sind oder eine stationäre Behandlung zur Folg haben, jedoch als schwerwiegend eingeschätzt werden, weil sie medizinische oder chirurgische Maßnahmen zur Folge haben um diesen Ereignissen vorzubeugen. o Potentiell therapiebedingte Lebenschäden mit Hyperbilirubinämie o Protokoll-spezifische SUE: ▪ Plattenepithelkarzinome der Haut ▪ weitere neue primäre Malignome (außer Basalzellkarzinome) ▪ Pyrexie im Kombination mit Niereninsuffizienz, Dehydration, schwerem Schüttelfrost oder niedrigem Blutdruck ▪ Netzhautvenenverschluss oder Ablösung des Netzhautpigmentepithels ▪ Abbruch der Therapie wegen der Verringerung der linksventrikulären Auswurffraktion, QT-Verlängerung oder Veränderungen der Leberwerte. • Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse* o Plattenepithelkarzinom der Haut/Keratoakanthom (cuSCC/KA) o Fieber o Behandlungsbedürftige maligne Tumore (außer cuSCC/KA und NSCLC) o Nierenversagen o Uveitis o Überempfindlichkeit o Pankreatitis o Hyperglykämie o Hauterkrankungen (außer cuSCC/KA) o Diarrhoe

o	Kardiale Erkrankungen
o	Augenerkrankungen
o	Pneumonitis
o	Lebererkrankungen
o	Ödeme
o	Hypertonie
o	Neutropenie
o	Lungenembolie

* Eine umfassende Liste von relevanten MedDRA Begriffen diente der Identifizierung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse. In der vorliegenden Studie mussten Plattenepithelkarzinome der Haut als SUE und wenigstens als Schweregrad 3 klassifiziert werden. Basalzellkarzinome und Keratoakanthome konnten als Schweregrad 1 oder 2 klassifiziert werden. Die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse wurden anhand der Ergebnisse der Melanom Studien ausgewählt. Diese Operationalisierung wird ergänzend dargestellt.

Abkürzungen: CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; cuSCC = Cutaneous squamous cell carcinoma; KA = Keratoacanthoma; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NSCLC = Non-small cell carcinoma, SUE = schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.

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.

Tabelle 4-43 Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit in weiteren Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
BRF113928	nein	nicht zutreffend	ja	ja

Abkürzungen: ITT = Intention to treat

BRF113928

Es handelt sich um eine nicht-vergleichende, nicht randomisierte Studie in der drei Kohorten von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600E-Mutation prospektiv untersucht wurden. In diesem Design ist eine Verblindung des Prüfarztes nicht möglich. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte gibt es nicht.

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.

Tabelle 4-44 Übersicht über die Ergebnisse zum Endpunkt Verträglichkeit – weitere Untersuchungen

Verträglichkeit (BRF 113928)	**Nicht-vorbehandelte Patienten N=36**		**Vorbehandelte Patienten N=57**	
	n	(%)	n	(%)
Unerwünschte Ereignisse	36	(100)	56	(98)
Unerwünschte Ereignisse Grad 3/4	20	(56)	35	(61)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	21	(58)	32	(56)
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten	7	(19)	12	(21)
Datenschnitt: 08.08.2016				

Nachfolgend werden ergänzend die Häufigkeiten unerwünschter Ereignisse (inklusive Grad 3/4-Ereignisse), schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, von Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten und unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse anhand dokumentierten „Preferred Terms“ dargestellt.

Tabelle 4-45 Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit - Operationalisierungen „Unerwünschte Ereignisse“ und „Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)“

Unerwünschte Ereignisse	Nicht-vorbehandelte Patienten N=36				Vorbehandelte Patienten N=57			
	gesamt		Grad 3/4		gesamt		Grad 3/4	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Jegliches AE	36	(100)	20	(56)	56	(98)	28	(49)
Pyrexie	23	(64)	4	(11)	28	(49)	1	(2)
Nausea	19	(53)	0	(0)	24	(42)	0	(0)
Erbrechen	11	(31)	3	(8)	23	(40)	0	(0)
Asthenie	4	(11)	1	(3)	20	(35)	2	(4)
Periphere Ödeme	12	(33)	0	(0)	20	(35)	0	(0)
Trockene Haut	11	(31)	0	(0)	19	(33)	1	(2)
Diarrhoe	13	(36)	1	(3)	18	(32)	1	(2)
Verminderter Appetit	9	(25)	0	(0)	17	(30)	0	(0)
Husten	6	(17)	0	(0)	15	(26)	0	(0)
Schüttelfrost	9	(25)	0	(0)	13	(23)	1	(2)
Dyspnoe	6	(17)	2	(6)	13	(23)	3	(5)
Hautrötung	7	(19)	1	(3)	13	(23)	0	(0)
Arthralgie	-	-	0	(0)	12	(21)	0	(0)
Neutropenie	1	(3)	1	(3)	12	(21)	6	(11)
Anämie	4	(11)	1	(3)	11	(19)	3	(5)
Erhöhung der AP	-	-	-	-	10	(18)	0	(0)
Brustschmerzen	-	-	-	-	10	(18)	0	(0)
Obstipation	5	(14)	0	(0)	10	(18)	0	(0)
Fatigue	11	(31)	0	(0)	10	(18)	2	(4)
Hyponatriämie	4	(11)	1	(3)	9	(16)	7	(12)
Pruritus	4	(11)	1	(3)	9	(16)	0	(0)
Abdominalschmerzen	4	(11)	0	(0)	8	(14)	0	(0)
Schwindel	5	(14)	0	(0)	8	(14)	0	(0)
Kopfschmerzen	7	(19)	0	(0)	8	(14)	0	(0)
Gewichtsabnahme	4	(11)	0	(0)	8	(14)	1	(2)
Hypotension	6	(17)	2	(6)	8	(14)	0	(0)
Gewichtszunahme	-	-	-	-	8	(14)	2	(4)
Muskelschmerzen	5	(14)	0	(0)	7	(12)	0	(0)
Nasopharyngitis	-	-	-	-	7	(12)	0	(0)
Produktiver Husten	-	-	-	-	7	(12)	0	(0)

Unerwünschte Ereignisse	Nicht-vorbehandelte Patienten N=36				Vorbehandelte Patienten N=57			
	gesamt		Grad 3/4		gesamt		Grad 3/4	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Alopezie	-	-	-	-	6	(11)	0	(0)
Erhöhung der AST	4	(11)	1	(3)	6	(11)	1	(2)
Bronchitis	-	-	-	-	6	(11)	0	(0)
Trockene Augen	-	-	-	-	6	(11)	0	(0)
Dysgeusie	-	-	-	-	6	(11)	0	(0)
Hyperkeratosen	-	-	-	-	6	(11)	1	(2)
Muskelkrämpfe	-	-	-	-	6	(11)	0	(0)
Drehschwindel	-	-	-	-	6	(11)	0	(0)
Reduzierung der Sehschärfe	-	-	-	-	6	(11)	0	(0)
Rückenschmerzen	5	(14)	0	(0)	-	-	-	-
Erhöhung der ALT	5	(14)	3	(8)	-	-	-	-
Erythem	4	(11)	0	(0)	-	-	-	-
Harnwegsinfektion	4	(11)	0	(0)	-	-	-	-

Dargestellt werden alle unerwünschten Ereignisse mit einer Häufigkeit von ≥ 10%.

Datenschnitt : 08.08.2016

Abkürzungen: AE = Adverse Event; ALT = Alanin-Aminotransferase ; AP = alkalische Phosphatase; AST = Aspartat-Aminotransferase; CRP = C-reaktives Protein; GGT = Gamma-Glutaryltransferase; SAE = serious adverse event

Tabelle 4-46 Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit - Operationalisierung „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Nicht-vorbehandelte Patienten N=36				Vorbehandelte Patienten N=57			
	gesamt		Grad 3/4		gesamt		Grad 3/4	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Jegliches SAE	21	(58)	16	(44)	35	(61)	22	(39)
Pyrexie	4	(11)	2	(6)	9	(16)	1	(2)
Verminderung der Ejektions-Fraktion	3	(8)	2	(6)	4	(7)	2	(4)
Anämie	-	-	-	-	3	(5)	1	(2)
Übelkeit	-	-	-	-	3	(5)	0	(0)
Rückenschmerzen	-	-	-	-	2	(4)	2	(4)
Verwirrtheit	-	-	-	-	2	(4)	0	(0)
Verminderter Appetit	-	-	-	-	2	(4)	0	(0)
Blutiger Auswurf	-	-	-	-	2	(4)	1	(2)
Hyperkalzämie	-	-	-	-	2	(4)	2	(4)
Niedriger Blutdruck	2	(6)	1	(3)	2	(4)	0	(0)
Lungeninfektion	-	-	-	-	2	(4)	0	(0)
Nierenversagen	-	-	-	-	2	(4)	1	(2)
Luftnot	-	-	-	-	2	(4)	0	(0)
Plattenepithel-karzinom der Haut	-	-	-	-	2	(4)	2	(4)
Tubulointerstitielle Nephritis	-	-	-	-	2	(4)	2	(4)
Erbrechen	2	(6)	2	(6)	2	(4)	0	(0)
Abdominalschmerz	1	(3)	0	(0)	1	(2)	0	(0)
ALT Erhöhung	4	(11)	3	(8)	1	(2)	1	(2)
AST Erhöhung	3	(8)	1	(3)	0	(0)	1	(2)
Asthenie	1	(3)	1	(3)	1	(2)	0	(0)
Vorhofflimmern	-	-	-	-	1	(2)	0	(0)
Bakterielle Infektion	-	-	-	-	1	(2)	0	(0)
AP Erhöhung	1	(3)	0	(0)	1	(2)	0	(0)
CRP Erhöhung	-	-	-	-	1	(2)	1	(2)
Herzlungen-versagen	-	-	-	-	1	(2)	0	(0)
Infektion der	-	-	-	-	1	(2)	0	(0)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Nicht-vorbehandelte Patienten N=36				Vorbehandelte Patienten N=57			
	gesamt		Grad 3/4		gesamt		Grad 3/4	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Katheter-einstichstelle								
Brustbeschwerden	-	-	-	-	1	(2)	0	(0)
Brustschmerzen	-	-	-	-	1	(2)	0	(0)
Schüttelfrost	1	(3)	0	(0)	1	(2)	0	(0)
Akute Cholezystitis	-	-	-	-	1	(2)	1	(2)
Kreislaufkollaps	-	-	-	-	1	(2)	0	(0)
Husten	-	-	-	-	1	(2)	0	(0)
Dehydration	1	(3)	1	(3)	1	(2)	1	(2)
Diarrhoe	1	(3)	1	(3)	1	(2)	0	(0)
Desorientierung	-	-	-	-	1	(2)	0	(0)
Schwindel	-	-	-	-	1	(2)	0	(0)
Dyspnoe	1	(3)	1	(3)	1	(2)	0	(0)
Enterovesikale Fistel	-	-	-	-	1	(2)	0	(0)
Faszialisparese	-	-	-	-	1	(2)	0	(0)
Fatigue	-	-	-	-	1	(2)	0	(0)
Febrile Neutropenie	-	-	-	-	1	(2)	1	(2)
GGT-Erhöhung	-	-	-	-	1	(2)	1	(2)
Hämaturie	-	-	-	-	1	(2)	1	(2)
Hepatozelluläres Karzinom	-	-	-	-	1	(2)	1	(2)
Hepatozellulärer Schaden	-	-	-	-	1	(2)	0	(0)
Hyponatriämie	-	-	-	-	1	(2)	1	(2)
Inzisionshernie	-	-	-	-	1	(2)	1	(2)
Entzündung	-	-	-	-	1	(2)	0	(0)
Influenza	-	-	-	-	1	(2)	0	(0)
Darmverschluss	-	-	-	-	1	(2)	1	(2)
Legionellen-infektion	-	-	-	-	1	(2)	1	(2)
Neoplasma der Lunge	-	-	-	-	1	(2)	1	(2)
Unwohlsein	-	-	-	-	1	(2)	1	(2)
Teerstuhl	-	-	-	-	1	(2)	0	(0)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Nicht-vorbehandelte Patienten N=36				Vorbehandelte Patienten N=57			
	gesamt		Grad 3/4		gesamt		Grad 3/4	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Progression der Neoplasie	-	-	-	-	1	(2)	0	(0)
Periphere Neuropathie	-	-	-	-	1	(2)	1	(2)
Neutropenie	-	-	-	-	1	(2)	1	(2)
Pankreasgang-stenose	-	-	-	-	1	(2)	0	(0)
Akute Pankreatitis	-	-	-	-	1	(2)	0	(0)
Panzytopenie	-	-	-	-	1	(2)	1	(2)
Pleuraerguss	-	-	-	-	1	(2)	1	(2)
Pneumonie	-	-	-	-	1	(2)	0	(0)
Lungenembolie	1	(3)	1	(3)	1	(2)	1	(2)
Pyelonephritis	-	-	-	-	1	(2)	1	(2)
Retroperitoneale Hämorrhagie	-	-	-	-	1	(2)	0	(0)
Sepsis	-	-	-	-	1	(2)	0	(0)
Subarachnoidal-blutung	-	-	-	-	1	(2)	0	(0)
Hämorrhagie der Harnblase	-	-	-	-	1	(2)	0	(0)
Harnverhalt	-	-	-	-	1	(2)	0	(0)
Kammerflimmern	-	-	-	-	1	(2)	1	(2)
Drehschwindel	-	-	-	-	1	(2)	0	(0)
Oberer Abdominalschmerz	1	(3)	0	(0)	-	-	-	-
Kreatinin Erhöhung	1	(3)	0	(0)	-	-	-	-
Herzstillstand	1	(3)	0	(0)	-	-	-	-
Blasenentzündung	1	(3)	0	(0)	-	-	-	-
Retinaepithel-ablösung	1	(3)	0	(0)	-	-	-	-
Magenblutung	1	(3)	1	(3)	-	-	-	-
Gastrointestinale Schmerzen	1	(3)	0	(0)	-	-	-	-
Gastrointestinale Toxizität	1	(3)	1	(3)	-	-	-	-
Hypophosphatämie	1	(3)	1	(3)	-	-	-	-
Ileus	1	(3)	0	(0)	-	-	-	-

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Nicht-vorbehandelte Patienten N=36				Vorbehandelte Patienten N=57			
	gesamt		Grad 3/4		gesamt		Grad 3/4	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Verminderte Lymphozytenzahl	1	(3)	1	(3)	-	-	-	-
Lymphopenie	1	(3)	1	(3)	-	-	-	-
Muskelschmerzen	1	(3)	0	(0)	-	-	-	-
Periphere sensorische Neuropathie	1	(3)	1	(3)	-	-	-	-
Pneumonitis	1	(3)	0	(0)	-	-	-	-
Makulo-papuläres Exanthem	1	(3)	1	(3)	-	-	-	-
Nierenarterienthrombose	1	(3)	1	(3)	-	-	-	-
Atemstillstand	1	(3)	0	(0)	-	-	-	-
Retinadystrophie	1	(3)	0	(0)	-	-	-	-
Milzthrombose	1	(3)	1	(3)	-	-	-	-
Plattenepithelkarzinom	1	(3)	0	(0)	-	-	-	-
Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom	1	(3)	0	(0)	-	-	-	-
Lagerungsschwindel	1	(3)	1	(3)	-	-	-	-
Verminderung der weißen Blutzellen	1	(3)	1	(3)	-	-	-	-

Datenschnitt : 08.08.2016

Abkürzungen: ALT = Alanin-Aminotransferase ; AP = alkalische Phosphatase; AST = Aspartat-Aminotransferase; CRP = C-reaktives Protein; GGT = Gamma-Glutaryltransferase; SAE = serious adverse event

Tabelle 4-47 Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit - Operationalisierung „unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten	Nicht-vorbehandelte Patienten N=36				Vorbehandelte Patienten N=57			
	Gesamt		Grad 3/ 4		Gesamt		Grad 3/ 4	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
gesamt	7	(19)	3	(8)	12	(21)	5	(9)
Verminderung der LVEF	-	-	-	-	2	(4)	1	(2)
Atemnot*	-	-	-	-	2	(4)	-	-
Asthenie	-	-	-	-	2	(4)	-	-
Kreatinin Erhöhung	-	-	-	-	1	(2)	1	(2)
Dehydration	-	-	-	-	1	(2)	1	(2)
Fatigue	-	-	-	-	1	(2)	-	-
Hyperkalzämie	-	-	-	-	1	(2)	1	(2)
Niedriger Blutdruck*	-	-	-	-	1	(2)	-	-
Lungeninfektion*	-	-	-	-	1	(2)	-	-
Progression der Neoplasie*	-	-	-	-	1	(2)	-	-
Periphere Neuropathie	-	-	-	-	1	(2)	1	(2)
Pleuraerguss	-	-	-	-	1	(2)	1	(2)
Quadriplegie	-	-	-	-	1	(2)	1	(2)
Subarachnoidalblutung*	-	-	-	-	1	(2)	-	-
Pyrexie	2	(6)	1	(3)	-	-	-	-
ALT Erhöhung	1	(3)	1	(3)	-	-	-	-
Rückenschmerzen	1	(3)	-	-	-	-	-	-
Herzstillstand*	1	(3)	-	-	-	-	-	-
Schüttelfrost	1	(3)	-	-	-	-	-	-
Erythema nodosum	1	(3)	-	-	-	-	-	-
Migräne	1	(3)	-	-	-	-	-	-
Muskelschmerzen	1	(3)	-	-	-	-	-	-
Schmerzen in den Extremitäten	1	(3)	1	(3)	-	-	-	-
Periphere sensorische Neuropathie	1	(3)	1	(3)	-	-	-	-
Hautrötung	1	(3)	-	-	-	-	-	-
Atemstillstand*	1	(3)	-	-	-	-	-	-

Datenschnitt am 08.08.2016
* CTCAE-Grad 5

Abkürzungen: ALT = Alanin-Aminotransferase; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Tabelle 4-48 Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit - Operationalisierung „unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ nach Kategorie

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach Kategorie	Nicht-vorbehandelte Patienten N=36				Vorbehandelte Patienten N=57			
	gesamt		Grad 3/4		gesamt		Grad 3/4	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
gesamt	34	(94)	14	(39)	52	(91)	21	(37)
Pyrexie	24	(67)	4	(11)	29	(51)	1	(2)
Ödeme	12	(33)	0	(0)	21	(37)	0	(0)
Toxizitäten an der Haut	15	(42)	2	(6)	21	(37)	1	(2)
Diarrhoe	13	(36)	1	(3)	18	(32)	1	(2)
Blutungen	7	(19)	1	(3)	17	(30)	2	(4)
Leberfunktions-störungen	6	(17)	3	(8)	14	(25)	3	(6)
Neutropenie	4	(11)	3	(8)	13	(23)	7	(12)
Überempfindlichkeit	3	(8)	0	(0)	10	(18)	0	(0)
Nierenversagen	1	(3)	0	(0)	10	(18)	4	(7)
Okuläre Ereignisse	7	(19)	0	(0)	9	(16)	1	(2)
Funktionsstörungen des Herzens	3	(8)	2	(6)	6	(11)	2	(4)
Hypertonie	2	(6)	2	(6)	5	(9)	0	(0)
Hyperglykämie	1	(3)	1	(3)	4	(7)	0	(0)
Pankreatitis	-	-	-	-	4	(7)	1	(2)
Tiefe Venenthrombose /Lungenembolie	2	(6)	1	(3)	2	(4)	1	(2)
cuSCC/KA	1	(3)	0	(0)	2	(4)	2	(4)
Behandlungsbedürftige maligne Tumore (außer cuSCC/KA)	-	-	-	-	1	(2)	1	(2)
Pneumonitis	1	(3)	0	(0)	1	(2)	0	(0)

Datenschnitt am 08.08.2016

Abkürzungen: cuSCC = cutaneous squamous cell carcinoma; KA = keratoacanthoma

BRF113928

Die Evaluation der unerwünschten Ereignisse in der Studie BRF113928 erfolgte anhand der Population der Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten (All-Treated Population), wobei die Verträglichkeitsendpunkte für jede Kohorte getrennt berichtet werden. Dabei wurden alle unerwünschten Ereignisse, die unter der Therapie mit der Studienmedikation auftraten, mit Hilfe der MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)-Terminologie kodiert und unabhängig von ihrem vermuteten Kausalzusammenhang mit der Behandlung dargestellt.

Zum Datenschnitt am 08.08. 2016 betrug die **mediane Expositionsdauer** mit der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie 10,0 Monate (Dabrafenib) und 10,2 Monate (Trametinib) für **vorbehandelte Patienten** (n=57) und 8,2 Monate (Dabrafenib und Trametinib) für **nicht-vorbehandelte Patienten** (n=36).

Übersicht über den Endpunkt Verträglichkeit

Wie bei der fortgeschrittenen Therapiesituation zu erwarten, wurde bei fast allen Patienten über ein unerwünschtes Ereignis während der Behandlung mit der Studienmedikation berichtet (Tabelle 4-44).

Für nicht-vorbehandelte Patienten lag die Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad 3/4) bei 56% (n=20), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 58% (n=21) und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten bei 19% (n=7) auf. Für vorbehandelte Patienten zeigten sich ähnliche Häufigkeiten, so lag die Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse (Grad 3/4) bei 61% (n=35), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 56% (n=32) und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten bei 21% (n=12) auf.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse beinhalten bekannte spezifische Nebenwirkungen der Wirkstoffe Dabrafenib und Trametinib. In der vorliegenden Studie BRF113928 wurden die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse basierend auf den Erkenntnissen aus den Studien für das maligne Melanom identifiziert.

Die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse waren vergleichbar zwischen vorbehandelten und nicht-vorbehandelten Patienten. 91% der vorbehandelten Patienten wiesen unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse auf, jedoch hatten nur 37% der Patienten schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Grad 3 oder 4). Pyrexie wurde am häufigsten berichtet (29 Patienten; 51%). Weitere häufig berichtete

unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (≥ 15%) waren Nebenwirkungen an der Haut, Diarrhoe, Ödeme, Blutungen, Neutropenie, Lebererkrankungen und Überempfindlichkeit. In der Gruppe der nicht-vorbehandelten Patienten wiesen 94% unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse auf; bei 14 Patienten wurde der Schweregrad 3 oder 4 dokumentiert (39%). Pyrexie wurde in dieser Patientenpopulation ebenfalls am häufigsten berichtet (24 Patienten; 67%). Weitere häufig berichtete unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (≥ 15%) waren Nebenwirkungen an der Haut, Diarrhoe, Ödeme, Blutungen, Lebererkrankungen oder Neutropenie.

Verträglichkeit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

In der durchgeführten systematischen Literaturrecherche konnte keine Studie identifiziert werden, die Daten zur Verträglichkeit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600-Mutation berichtet. Die vorliegende Analyse des NGM Köln zeigte, dass unter den 44 Patienten die platinbasierte Chemotherapie in Kombination mit Paclitaxel (n=9) oder in Kombination mit Pemetrexed (n=12) am häufigsten verabreicht wurde. Daher soll nachfolgend exemplarisch das Nebenwirkungsprofil dieser beiden Therapien dem der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie gegenübergestellt werden.

Aus den Angaben der Fachinformationen zu Paclitaxel und Pemetrexed geht hervor, dass bei beiden Substanzen die hämatologische Toxizität der Therapie im Vordergrund steht (52, 53). So wird für Paclitaxel das Auftreten einer Knochenmarkssuppression als häufigste dosislimitierende Toxizität beschrieben und das Auftreten einer schweren Neutropenie bzw. neutropenischen Fiebers liegt bei 39% bzw. 14% der Patienten im Behandlungszeitraum. Bei 61% der Patienten kommt es unter Anwendung von Paclitaxel zu einer Anämie und bei 50% zu einer Thrombozytopenie (53). Auch für Pemetrexed wird das Auftreten einer Knochenmarkssuppression, neben Anämie, Neutropenie, Leukopenie und Thrombozytopenie als häufigstes unerwünschtes Ereignis beschrieben (52). Die den Angaben in den Fachinformationen zu Paclitaxel und Pemetrexed zugrunde liegenden Studien wurden in mehreren Publikationen beschrieben (54-57). Die Volltexte wurden gesichtet und in zwei Publikationen wurden Angaben zu unerwünschten Ereignissen, unabhängig von der Einschätzung als therapiebedingt, gefunden, die exemplarisch den unerwünschten Ereignissen bei nicht-vorbehandelten Patienten mit der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie gegenübergestellt werden sollen (55, 56). In beiden Studien durften die Patienten nicht mit einer Chemotherapie vorbehandelt sein. Patienten, die eine platinbasierte Chemotherapie mit Pemetrexed erhielten, bekamen 500 mg/m^2 Pemetrexed plus 75 mg/m^2 Cisplatin an Tag 1 eines 21-tägigen Zyklus. Die mediane Behandlungsdauer betrug 6 Zyklen (entsprechend ca. 18 Wochen) (55). Patienten mit einer platinbasierten Chemotherapie plus Paclitaxel erhielten

175 mg/m^2 Paclitaxel während einer 3-stündigen Infusion und 80 mg/m^2 Cisplatin in einem 21-tägigen Zyklus. Die mediane Behandlungsdauer betrug 5 Zyklen bzw. 14,9 Wochen (Spanne: 3,0 bis 21,8 Wochen) (56).

In Tabelle 4-49 werden die Häufigkeiten der publizierten unerwünschten Ereignisse dargestellt und den entsprechenden Häufigkeiten unter der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie bei nicht-vorbehandelten Patienten beispielhaft gegenübergestellt. Angaben zu Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, Grad 3/4-Ereignissen, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen wurden in den Publikationen nicht dargestellt. Insgesamt zeigt sich, dass die hämatologische Toxizität unter der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie kaum relevant ist, während diese unter Chemotherapie erheblich häufiger vorkommt. Beispielhaft sei hier die Anämie genannt, die bei 81% der Pemetrexed-Patienten, 67% der Paclitaxel-Patienten, aber nur 11% der Dabrafenib-Trametinib-Patienten in Erscheinung tritt. Auch die publizierten nicht-hämatologischen Toxizitäten waren unter der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie alle seltener als unter Chemotherapie (Tabelle 4-49).

Nachfolgend werden zusätzlich die Verträglichkeitsdaten der Chemotherapie für nicht-vorbehandelte bzw. vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC in den PROFILE Studien 1014 bzw. 1007 im Vergleich zu den Ergebnissen der BRF113928 Studie dargestellt (Tabelle 4-50):

- Die Studie PROFILE 1014 untersuchte die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Crizotinib im Vergleich zu Chemotherapie bei 169 Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positiven NSCLC ohne Vorbehandlung. 91 Patienten erhielten eine Therapie mit Pemetrexed + Cisplatin und 78 Patienten erhielten Pemetrexed in Kombination mit Carboplatin. Der Beobachtungszeitraum für die Chemotherapie lag bei etwa 22 Wochen (18 Wochen mediane Therapiedauer + 28 Tage Nachbeobachtung). Insgesamt wiesen von 169 analysierten Patienten 87 Patienten ein Grad 3/4-Ereignis (51,5%), 47 Patienten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (27,8%) und 24 Patienten ein unerwünschtes Ereignis, das zu einem Therapieabbruch führte (14,2%) auf (58).

- Die Studie PROFILE 1007 untersuchte die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Crizotinib im Vergleich zu Chemotherapie bei 174 vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positiven NSCLC. 99 Patienten erhielten Docetaxel, 72 Patienten Pemetrexed und 3 Patienten erhielten nicht die vorgesehene Studienmedikation). 171 Patienten gingen demzufolge in die Analyse der

Verträglichkeit der Chemotherapie ein. Der Beobachtungszeitraum für die Chemotherapie lag bei etwa 17 Wochen (13 Wochen mediane Therapiedauer + 28 Tage Nachbeobachtung). Insgesamt wiesen von 171 analysierten Patienten 82 Patienten ein Grad 3/4-Ereignis (48,0%), 42 Patienten ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (24,6%) und 34 Patienten ein unerwünschtes Ereignis, das zu einem Therapieabbruch führte (19,9%) auf (59).

Tabelle 4-49 Gegenüberstellung der Häufigkeiten der publizierten unerwünschten Ereignisse der häufigsten Chemotherapien mit den Häufigkeiten der unerwünschten Ereignisse unter der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie

Unerwünschtes Ereignis	Paclitaxel + Cisplatin N=202		Pemetrexed + Cisplatin N=31		Dabrafenib + Trametinib N=36	
	Gesamt (%)	Grad 3/4 (%)	Gesamt (%)	Grad 3/4 (%)	Gesamt (%)	Grad 3/4 (%)
Hämatologische Toxizität						
Anämie	67	10	81	19	11	3
Granulozytopenie	-	-	71	35	-	-
Leukozytopenie	-	-	84	23	3	0
Neutropenie	71	45	-	-	3	3
Thrombozytopenie	11	1	55	<1	-	-
Febrile Neutropenie	-	-	3	3	-	-
Nicht-hämatologische Toxizität						
Anorexie	-	-	58	3	-	-
Arthralgie /Myalgie	46	5	-	-	22	0
Asthenie	68	15	-	-	11	3
Diarrhoe	-	-	42	10	36	3
Erbrechen	-	-	58	3	31	8
erhöhte Tränensekretion	-	-	35	0	-	-
Fatigue	-	-	90	26	31	0
Hautrötung	-	-	29	0	19	3
Infektionen	26	4	-	-	3	0
motorische Neuropathie	-	-	6	6	-	-
Nierentoxizität	18	<1	-	-	3[(a)]	0
Ototoxizität	4	0	-	-	3[(b)]	1
Ödeme	-	-	42	0	33	0
Periphere Neuropathie	54	4	-	-	3[(c)]	0
Sensorische Neuropathie	-	-	23	0	3[(c)]	-
Stomatitis	-	-	42	3	-	-
Überempfindlichkeit	7	<1	-	-	8	0
Übelkeit	-	-	81	3	53	0
Übelkeit/ Erbrechen	67	12	-	-	-	-

(a) Für einen Patienten wurde eine Kreatinin-Erhöhung berichtet.

(b) Für einen Patienten wurde ein plötzlicher Hörverlust berichtet.

(c) Für einen Patienten wurde eine periphere sensorische Neuropathie berichtet, dieses Ereignis wurde für „Periphere Neuropathie“ sowie „Sensorische Neuropathie“ dargestellt.

Quellen: (8, 10, 55, 56)

Tabelle 4-50 Verträglichkeit der Chemotherapie (Chemotherapie-Arme der Studien PROFILE 1007 und PROFILE 1014) gegenüber der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie (Studie BRF113928)

Verträglichkeit	Nicht-vorbehandelte Patienten		Vorbehandelte Patienten	
	Chemotherapie[(1)]	Dabrafenib + Trametinib	Chemotherapie[(2)]	Dabrafenib + Trametinib
Patientenzahl (N)	169	36	171	57
Mediane Behandlungsdauer (Monate)	4,5	8,2[(4;5)]	3,3	10,0[(4)] 10,2[(5)]
Unerwünschte Ereignisse Grad 3/4 [(3)] - n (%)	87 (51)	20 (56)	82 (48)	35 (61)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse[(3)] - n (%)	47 (28)	21 (58)	42 (25)	32 (56)
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten - n (%)	24 (14)	7 (19)	34 (20)	12 (21)

(1) Die Patienten erhielten eine Chemotherapie mit Cisplatin oder Carboplatin in Kombination mit Pemetrexed.
(2) Die Patienten erhielten eine Chemotherapie mit Pemetrexed oder Docetaxel.
(3) Bei der Interpretation der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ist die erweiterte Definition in der BRF113928 Studie zu berücksichtigen (siehe Tabelle 4-42). Dies bedingt eine Verzerrung zuungunsten der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie gegenüber Chemotherapie.
(4) Mediane Expositionsdauer für Dabrafenib
(5) Mediane Expositionsdauer für Trametinib

Zusammenfassung

Die mediane Behandlungsdauer für Patienten unter Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie (Spanne: 8,2 Monate bis 10,2 Monate) war in allen Studien deutlich länger als unter Chemotherapie (Spanne: 3,3 Monate bis 4,5 Monate). Aufgrund der längeren Behandlungsdauer mit der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie können für diese Patienten auch mehr unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche auftreten. Daraus lässt sich eine Verzerrung zuungunsten der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie ableiten.

In der Gesamtschau zeigt sich ein günstigeres Toxizitätsprofil der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie gegenüber der platinbasierten Chemotherapie mit Pemetrexed oder Paclitaxel für die Gegenüberstellung der hämatologischen sowie nicht-hämatologischen Toxizitäten, die in den beiden Studien gezeigt wurden. Die Betrachtung der Gesamtraten weist trotz erheblich längerer Expositionsdauern nicht auf einen Nachteil der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie hin. Zwar ist die Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen unter Dabrafenib + Trametinib höher als unter Chemotherapie, jedoch muss

hierbei die systematische Verzerrung bedingt durch eine erweiterte Definition der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in der BRF113928 Studie berücksichtigt werden. Insgesamt ist die Beurteilung des Endpunktes Verträglichkeit nur begrenzt möglich, da die betrachteten Zielpopulationen hinsichtlich ihres Mutationsstatus Unterschiede aufweisen. Da es jedoch derzeit keinen Anhaltspunkt für ein abweichendes Toxizitätsprofil der Chemotherapie bei Patienten mit BRAF-V600-Mutation gibt, ermöglichen die dargestellten Daten unter Berücksichtigung der bekannten Verzerrung zuungunsten der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie dennoch die Schlussfolgerung, dass ein größerer Schaden durch die Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie ausgeschlossen ist.

Das Sicherheitsprofil der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie in der BRF113928-Studie deckt sich zudem mit dem bereits bekannten Sicherheitsprofil aus den Melanom-Studien (4, 5).

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

4.3.2.3.3.5 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.***

Die nachfolgend dargestellten Subgruppenanalysen werden ergänzend dargestellt. Die Aussagekraft der Subgruppenanalysen für die BRF113928 Studie ist aufgrund der geringen Patientenzahlen sowie des einarmigen Studiendesigns als gering anzusehen. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie werden ebenso nur ergänzend Subgruppenanalysen der NGM Köln Register-Analyse dargestellt. In den Publikationen von Cardarella et al. 2013 sowie Ding et al. 2017 werden keine Subgruppenanalysen präsentiert.

Tabelle 4-51 Subgruppenanalysen für die Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben bei nicht-vorbehandelten Patienten in der Studie BRF113928

BRF113928 Nicht-vorbehandelte Patienten; N=36	PFS - Monate [95%-KI]		OS - Monate [95%-KI]
	Endpunkterhebung durch den Prüfarzt	Endpunkterhebung durch IRC	
Geschlecht			
Männlich (n=14)	NE [2,7; NE]	0 [2,7; NE]	NE [7,3; NE]
Weiblich (n=22)	10,9 [5,5; NE]	11,7 [4,2; NE]	24,6 [11,7; NE]
Alter			
< 65 Jahre (n=14)	10,4 [1,6; NE]	NE [1,7; NE]	NE [6,6; NE]
≥ 65 Jahre (n=22)	NE [5,6; NE]	11,7 [5,6; NE]	24,6 [8,2; 24,6]
Ethnie			
Kaukasisch (n=30)	0 [7,0; NE]	0 [7,0; NE]	24,6 [11,7; NE]
Asiatisch (n=3)	5,5 [NE; NE]	0 [4,2; NE]	8,2 [NE; NE]
Afro-amerikanisch (n=1)	0 [NE; NE]	0 [NE; NE]	NE [NE; NE]
Hawaiianisch / Pazifische Inseln (n=1)	0 [NE; NE]	0 [NE; NE]	NE [NE; NE]
Andere (n=1)	1,3 [NE; NE]	1,3 [NE; NE]	NE [NE; NE]
Raucherstatus			
Nie-Raucher (n=10)	10,4 [2,6; NE]	11,7 [2,6; NE]	NE [4,6; NE]
Ex-Raucher (n=21)	0 [7,0; NE]	0 [5,6; NE]	24,6 [24,6; NE]
Raucher (n=5)	0 [1,6; NE]	0 [1,7; NE]	NE [2,5; NE]
ECOG PS zu Studienbeginn			
0 (n=13)	0 [10,4; NE]	0 [NE; NE]	NE [NE; NE]
≥ 1(n=23)	9,7 [4,3; NE]	8,4 [2,9; NE]	24,6 [7,3; 24,6]
Geographische Region			
Amerika (n=9)	NE [1,3; NE]	NE [1,3; NE]	NE [NE; NE]
Asien (n=1)	5,5 [NE; NE]	4,2 [NE; NE]	8,2 [NE; NE]
Europa (n=26)	NE [5,6; NE]	NE [5,6; NE]	24,6 [7,3; NE]
BRAF-V600E-Status zentral bestätigt			
Positiv (n=23)	0 [2,8; NE]	11,7 [2,8; NE]	NE [11,7; NE]
Nicht positiv (n=13)	0 [4,3; NE]	0 [5,6; NE]	24,6 [7,3; 24,6]

Datenschnitt am 08.08.2016

Abkürzungen: ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IRC = Independent Reviewer Committee; NE = nicht erreicht; PFS = progression-free survival; OS = overall survival

Die Subgruppenanalyse für den **Endpunkt Gesamtüberleben** für **nicht-vorbehandelte Patienten** ist nicht interpretierbar. Zum Datenschnitt am 08.08.2016 waren 67% der Patienten zensiert und nur bei 10 Patienten war ein Ereignis eingetreten.

Die Subgruppenanalyse für den **Endpunkt progressionsfreies Überleben** für **nicht-vorbehandelte Patienten** bei Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt sowie Endpunkterhebung durch das IRC wird an dieser Stelle nur zum Zweck der Vollständigkeit dargestellt. Das mediane PFS war für die Patientenpopulation zum Datenschnitt am 08.08.2016 noch nicht erreicht. Daher wird auf eine Interpretation verzichtet.

Tabelle 4-52 Subgruppenanalysen für die Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben und bei vorbehandelten Patienten in der Studie BRF113928

BRF113928 vorbehandelte Patienten; N=57	PFS - Monate [95%-KI]		OS - Monate [95%-KI]
	Endpunkterhebung durch den Prüfarzt	Endpunkterhebung durch IRC	
Geschlecht			
Männlich (n=29)	11,1 [6,9; 19,6]	10,2 [3,3; NE]	18,2 [11,5; NE]
Weiblich (n=28)	9,6 [5,4; 17,2]	7,0 [4,4; 19,4]	16,3 [10,3; NE]
Alter			
< 65 Jahre (n=29)	12,5 [5,5; 19,6]	16,8 [5,5; NE]	18,2 [11,5; NE]
≥ 65 Jahre (n=28)	9,6 [4,4; 17,2]	6,3 [3,1; 9,8]	16,1 [8,9; NE]
Ethnie			
Kaukasisch (n=49)	11,0 [7,4; 17,2]	9,7 [5,5; 17,2]	18,2 [14,3; NE]
Asiatisch (n=4)	5,4 [2,5; 5,4]	3,3 [1,4; NE]	5,5 [2,5; 13,3]
Afro-amerikanisch (n=2)	0 [13,6; NE]	0 [NE]	NE [18,2; NE]
Andere (n=2)	3,8 [0,8; 6,9]	3,8 [0,8; 6,9]	NE [2,1; NE]
Raucherstatus			
Nie-Raucher (n=16)	7,7 [4,4; 19,4]	5,7 [3,1; 21,0]	15,6 [10,3; NE]
Ex-Raucher (n=35)	11,1 [6,9; 19,7]	9,7 [5,2; 17,2]	18,2 [11,5; NE]
Raucher (n=6)	0 [0,8; NE]	0 [0,8; NE]	NE [2,1; NE]
ECOG PS zu Studienbeginn			
0 (n=17)	19,7 [4,4; 19,6]	11,1 [1,4; NE]	NE [18,2;NE]
≥1(n=40)	9,7 [5,4; 13,6]	7,2 [4,4; 17,2]	14,7 [8,9; 18,2]
Anzahl der Vortherapien			
1 (n=38)	11,0 [5,6; 19,3]	9,7 [5,2; 19,4]	19,2 [11,5; NE]
≥ 2 (n=19)	9,6 [2,2; 13,9]	8,2 [2,9; 16,8]	16,1 [3,8; NE]
Geographische Region			
Amerika (n=14)	10,2 [4,5; 19,4]	9,2 [3,1; NE]	22,7 [4,5; NE]
Asien (n=4)	5,4 [2,5; 5,4]	3,3 [1,4; NE]	5,5 [2,5; 13,3]
Europa (n=39)	11,0 [5,6; 19,3]	9,7 [4,4; 21,0]	17,5[11,5; NE]
BRAF-V600E-Status zentral bestätigt			
Positiv (n=22)	11,1 [7,4; NE]	10,0 [4,4; NE]	22,7 [14,3; NE]
Nicht positiv (n=35)	9,6 [5,2; 13,9]	7,2 [4,0; 16,8]	15,0 [8,8; NE]

Datenschnitt am 08.08.2016

Abkürzungen: ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IRC = Independent Reviewer Committee; NE = nicht erreicht; PFS = progression-free survival; OS = overall survival

Die Subgruppenanalyse für den **Endpunkt Gesamtüberleben** zeigte für **vorbehandelte Patienten** keine Unterschiede im medianen OS für alle Subgruppen. Da zum Zeitpunkt der Analyse noch viele Patienten zensiert waren, sind für eine Reihe von Subgruppen keine Ergebnisse darstellbar.

Die Subgruppenanalyse für den **Endpunkt progressionsfreies Überleben** zeigte für **vorbehandelte Patienten** bei Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt sowie Endpunkterhebung durch IRC keine signifikanten Unterschiede im medianen PFS für alle Subgruppen. Es zeigte sich ein kürzeres medianes PFS für Patienten mit einem ECOG PS ≥1 gegenüber Patienten mit einem ECOG PS 0. Auch Patienten asiatischer Herkunft wiesen ein kurzes medianes PFS auf, allerdings ist dieser Wert aufgrund der geringen Patientenzahl in dieser Subgruppe (n=4) nicht aussagekräftig. Für die Subgruppenvariable Raucherstatus zeigte sich, dass Nie-Raucher das längste mediane PFS und Raucher das kürzeste mediane PFS aufwiesen; allerdings ist auch diese Analyse aufgrund der geringen Patientenzahlen (Raucher: n=6) nicht valide interpretierbar.

Tabelle 4-53 Subgruppenanalysen für die Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben der Register-Analyse NGM Köln.

NGM Köln Nicht-vorbehandelte Patienten	Medianes PFS; Monate [95%-KI] N=26	Medianes OS; Monate [95%-KI] N=22
Geschlecht		
Männlich	n=14 5,9 [2,0; 12,2]	n=11 11,1 [0,5; 19,8]
Weiblich	n=12 3,6 [2,8; 9,7]	n=11 9,9 [3,0; 10,5]
Alter bei Erstdiagnoe		
< 65 Jahre	n=15 5,9 [2,8; 11,1]	n=12 14,2 [2,2; 19,8]
≥ 65 Jahre	n=11 4,9 [0,5; 21,2]	n=10 9,9 [0,5; 21,8]
Raucherstatus bei Erstdiagnose		
Nie-Raucher	n=6 3,0 [2,8; 9,7]	n=6 9,9 [3,0; 10,5
Ex-Raucher	n=14 4,9 [2,0; 8,2]	n=12 8,0 [0,8; 19,8]
Raucher	n=5 11,7 [5,1; 17,8]	n=3 17,8 [-]
ECOG PS		
0	n=2 - [-]	n=2 - [-]
≥1	n=10 8,2 [0,5; 11,1]	n=8 14,2 [0,5; 19,8]
UICC-Stadium bei Erstdiagnose		
IIIB	n=2 4,1 [3,0; 5,1]	n=2 - [-]
IV	n=24 5,9 [2,8; 11,1]	n=20 10,5 [6,0; 19,8]

Die Angaben für Raucherstatus und ECOG PS waren nicht für alle Patienten verfügbar.

Abkürzungen: ECOG PS= Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; NGM = Netzwerk Genomische Medizin; PFS = progression-free survival; OS = overall survival; UICC = Union contre le cancer;

Die Subgruppenanalysen aller Patienten der NGM Köln Studie für die Endpunkte **Gesamtüberleben** und **progressionsfreies Überleben** werden nur ergänzend gezeigt. Auf eine Interpretation muss aufgrund der niedrigen Patientenzahlen in den einzelnen Subgruppen verzichtet werden.

Tabelle 4-54 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Tumoransprechen bei nicht-vorbehandelten Patienten in der BRF113928 Studie

BRF113928 nicht-vorbehandelte Patienten; N=36	ORR - n (%) [95%-KI]		DCR - n (%) [95%-KI]	
	Endpunkterhebung durch den Prüfarzt	Endpunkterhebung durch IRC	Endpunkterhebung durch den Prüfarzt	Endpunkterhebung durch IRC
Geschlecht				
Männlich (n=14)	7 (50) [23,0; 77,0]	9 (64) [35,1; 87,2]	10 (71) [41,9; 91,6]	10 (71) [41,9; 91,6]
Weiblich (n=22)	15 (68) [45,1; 86,1]	13 (59) [36,4; 79,3]	17 (77) [54,6; 92,2]	16 (73) [49,8; 89,3]
Alter				
< 65 Jahre (n=14)	7 (50) [23,0; 77,0]	7 (50) [23,0; 77,0]	9 (64) [35,1; 87,2]	8 (57) [28,9; 82,3]
≥ 65 Jahre (n=22)	15 (68) [45,1; 86,1]	15 (68) [45,1; 86,1]	18 (82) [59,7; 94,8]	18 (82) [59,7; 94,8]
Ethnie				
Kaukasisch (n=30)	18 (60) [40,6; 77,3]	18 (60) [40,6; 77,3]	23 (77) [57,7; 90,1]	22 (73) [54,1; 87,7]
Asiatisch (n=3)	2 (67) [9,4; 99,2]	2 (67) [9,4; 99,2]	2 (67) [9,4; 99,2]	2 (67) [9,4; 99,2]
Afro-amerikanisch (n=1)	1 (100) [2,5; 100]	1 (100) [2,5; 100]	1 (100) [2,5; 100]	1 (100) [2,5; 100]
Hawaiianisch / Pazifische Inseln (n=1)	1 (100) [2,5; 100]	1 (100) [2,5; 100]	1 (100) [2,5; 100]	1 (100) [2,5; 100]
Andere (n=1)	0	0	0	0
Raucherstatus				
Nie-Raucher (n=10)	4 (40) [12,2; 73,8]	4 (40) [12,2; 73,8]	5 (50) [18,7; 81,3]	6 (60) [26,2; 87,8]
Ex-Raucher (n=21)	16 (76) [52,8; 91,8]	15 (71) [47,8; 88,7]	18 (86) [63,7; 97,0]	17 (81) [58,1; 94,6]
Raucher (n=5)	2 (40) [5,3; 85,3]	3 (60) [14,7; 94,7]	4 (80) [28,4; 99,5]	3 (60) [14,7; 94,7]
ECOG PS zu Studienbeginn				
0 (n=13)	8 (62) [31,6; 86,1]	9 (69) [38,6; 90,9]	10 (77) [46,2; 95,0]	10 (77) [46,2; 95,0]
≥ 1 (n=23)	14 (61) [38,5; 80,3]	13 (57) [34,5; 76,8]	17 (74) [51,6; 89,8]	16 (70) [47,1; 86,8]
Geographische				

BRF113928 nicht-vorbehandelte Patienten; N=36	ORR - n (%) [95%-KI]		DCR - n (%) [95%-KI]	
	Endpunkterhebung durch den Prüfarzt	Endpunkterhebung durch IRC	Endpunkterhebung durch den Prüfarzt	Endpunkterhebung durch IRC
Region				
Amerika (n=9)	5 (56) [21,2; 86,3]	5 (56) [21,2; 86,3]	5 (56) [21,2; 86,3]	6 (67) [29,9; 92,5]
Asien (n=1)	1 (100) [2,5; 100]	1 (100) [2,5; 100]	1 (100) [2,5; 100]	1 (100) [2,5; 100]
Europe (n=26)	16 (62) [40,6; 79,8]	16 (62) [40,6; 79,8]	21 (81) [60,7; 93,5]	19 (73) [52,2; 88,4]
Bestätigter BRAF-V600E-Status				
Positiv (n=23)	14 (61) [38,5; 80,3]	14 (61) [38,5; 80,3]	15 (65) [42,7; 83,6]	15 (65) [42,7; 83,6]
Nicht positiv (n=13)	8 (62) [31,6; 86,1]	8 (62) [31,6; 86,1]	12 (92) [64,0; 99,8]	11 (85) [54,6; 98,1]

Datenschnitt am 08.08.2016

Abkürzungen: BRAF = rapidly accelerated fibrosarcoma - Isoform B; DCR = disease-control rate; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IRC = Independent Reviewer Committee; ORR = overall response rate

Die Subgruppenanalyse der BRF113928 Studie für den **Endpunkt Tumoransprechen** zeigte für **nicht-vorbehandelte Patienten** bei Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt sowie Endpunkterhebung durch IRC keine Unterschiede in der ORR und DCR für alle Subgruppen. Es zeigte sich tendenziell ein schlechteres Ansprechen auf Therapie für die Subgruppenvariable Alter < 65 Jahre. Die Aussagekraft der Subgruppenanalyse ist jedoch wegen der niedrigen Patientenzahlen insgesamt deutlich eingeschränkt.

Tabelle 4-55 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Tumoransprechen bei vorbehandelten Patienten in der BRF113928-Studie

BRF113928 vorbehandelte Patienten; N=57	ORR - n (%) [95%-KI]		DCR - n (%) [95%-KI]	
	Endpunkterhebung durch den Prüfarzt	Endpunkterhebung durch IRC	Endpunkterhebung durch den Prüfarzt	Endpunkterhebung durch IRC
Geschlecht				
Männlich (n=29)	17 (59) [38,9; 76,5]	19 (66) [45,7; 82,1]	23 (79) [60,3; 92,0]	21 (72) [52,8; 87,3]
Weiblich (n=28)	21 (75) [55,1; 89,3]	17 (61) [40,6; 78,5]	23 (82) [63,1; 93,9]	22 (79) [59,0; 91,7]
Alter				
< 65 Jahre (n=29)	23 (79) [60,3; 92,0]	21 (72) [52,8; 87,3]	24 (83) [64,2; 94,2]	24 (83) [64,2; 94,2]
≥ 65 Jahre (n=28)	15 (54) [33,9; 72,5]	15 (54) [33,9; 72,5]	22 (79) [59,1; 91,7]	19 (68) [47,7; 84,1]
Ethnie				
Kaukasisch (n=49)	35 (71) [56,7; 83,4]	32 (65) [50,4; 78,3]	41 (84) [70,3; 92,7]	38 (78) [63,4; 88,2]
Asiatisch (n=4)	1 (25) [0,6; 80,6]	2 (50) [6,8; 93,2]	2 (50) [6,8; 93,2]	2 (50) [6,8; 93,2]
Afro-amerikanisch (n=2)	1 (50) [1,3; 98,7]	1 (50) [1,3; 98,7]	2 (100) [15,8; 100]	2 (100) [15,8; 100]
Andere (n=2)	1 (50) [1,3; 98,7]	1 (50) [1,3; 98,7]	1 (50) [1,3; 98,7]	1 (50) [1,3; 98,7]
Raucherstatus				
Nie-Raucher (n=16)	11 (69) [41,3; 89,0]	9 (56) [29,9; 80,2]	13 (81) [54,4; 96,0]	12 (75) [47,6; 92,7]
Ex-Raucher (n=35)	25 (71) [53,7; 85,4]	24 (69) [50,7; 83,1]	30 (86) [69,7; 95,2]	28 (80) [63,1; 91,6]
Raucher (n=6)	2 (33,3) [4,3; 77,7]	3 (50) [11,8; 88,2]	3 (50) [11,8; 88,2]	3 (50) [11,8; 88,2]
ECOG PS zu Studienbeginn				
0(n=17)	10 (59) [32,9; 81,6]	10 (59) [32,9; 81,6]	14 (82) [56,6; 96,2]	12 (71) [44,0; 89,7]
≥ 1(n=40)	28 (70) [53,5; 83,4]	26 (65) [48,3; 79,4]	32 (80) [64,4; 91,0]	31 (78) [61,6; 89,2]
Anzahl der Vortherapien				
1 (n=38)	28 (74) [56,9; 86,6]	26 (68) [51,4; 82,5]	33 (87) [71,9; 95,6]	31 (82) [65,7; 92,3]

BRF113928 vorbehandelte Patienten; N=57	ORR - n (%) [95%-KI]		DCR - n (%) [95%-KI]	
	Endpunkterhebung durch den Prüfarzt	Endpunkterhebung durch IRC	Endpunkterhebung durch den Prüfarzt	Endpunkterhebung durch IRC
≥2 (n=19)	10 (53) [28,9; 75,6]	10 (53) [28,9; 75,6]	13 (68) [43,4; 87,4]	12 (63) [38,4; 83,7]
Geographische Region				
Amerika (n=14)	10 (71) [41,9; 91,6]	8 (57) [28,9; 82,3]	12 (86) [57,2; 98,2]	11 (79) [49,2; 95,3]
Asien (n=4)	1 (25) [0,6; 80,6]	2 (50) [6,8; 93,2]	2 (50) [6,8; 93,2]	2 (50) [6,8; 93,2]
Europe (n=39)	27 (69) [52,4; 83,0]	26 (67) [49,8; 80,9]	32 (82) [66,5; 92,5]	30 (77) [60,7; 88,9]
Bestätigter BRAF-V600E-Status				
Positiv (n=22)	16 (73) [49,8; 89,3]	15 (68) [45,1; 86,1]	20 (91) [70,8; 98,9]	19 (86) [65,1; 97,1]
Nicht positiv (n=35)	22 (63) [44,9; 78,5]	21 (60) [42,1; 76,1]	26 (74) [56,7; 87,5]	24 (69) [50,7; 83,2]

Datenschnitt am 08.08.2016

Abkürzungen: BRAF = rapidly accelerated fibrosarcoma - Isoform B; DCR = disease-control rate; ECOG PS= Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IRC = Independent Reviewer Committee; ORR = overall response rate

Die Subgruppenanalyse für den **Endpunkt Tumoransprechen** zeigte für **vorbehandelte Patienten** bei Endpunkt-Erhebung durch den Prüfarzt sowie Endpunkterhebung durch das IRC keine Unterschiede in der ORR und DCR für alle Subgruppen. Es zeigte sich tendenziell ein schlechteres Ansprechen auf Therapie für die Subgruppenvariablen männliches Geschlecht, Alter ≥ 65 Jahre und ≥ 2 Vortherapien für das metastasierte Stadium. Die Aussagekraft der Subgruppenanalyse ist jedoch wegen der niedrigen Patientenzahlen insgesamt deutlich eingeschränkt.

Tabelle 4-56 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Tumoransprechen in der NGM Köln Studie

NGM Köln Nicht-vorbehandelte Patienten; N=26	ORR - n (%) [95%-KI]
Geschlecht	
männlich (n=14)	8 (57,1) [28,9; 82,3]
weiblich (n=12)	2 (16,7) [2,1; 48,4]
Alter bei Erstdiagnose	
< 65 Jahre (n=15)	7 (46,7) [21,3; 73,4]
≥ 65 Jahre (n=11)	3 (27,3) [6,0; 61,0]
Raucher-Status bei Erstdiagnose	
Nie-Raucher (n=6)	0 (0) [0; 45,9]
Ex-Raucher (n=14)	6 (42,9) [17,7; 71,1]
Raucher (n=5)	4 (80,0) [28,4; 99,5]
Unbekannt (n=1)	0 (0) [0; 97,5]
ECOG PS	
0 (n=2)	1 (50,0) [1,3; 98,7]
≥ 1 (n=10)	4 (40,0) [12,2; 73,8]
UICC-Stadium bei Erstdiagnose	
IIIB (n=2)	1 (50,0) [1,3; 98,7]
IV (n=24)	9 (37,5) [18,8; 59,4]

Die Angaben für Raucherstatus und ECOG PS waren nicht für alle Patienten verfügbar.

Abkürzungen: ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; NGM = Netzwerk Genomische Medizin; ORR = Overall Response Rate; UICC = Union internationale contre le cancer.

Die Subgruppenanalyse aller Patienten der NGM Köln Studie für den **Endpunkt Tumoransprechen** wird ergänzend gezeigt. Auf eine Interpretation muss aufgrund der niedrigen Patientenzahlen in den einzelnen Subgruppen verzichtet werden.

Tabelle 4-57 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verträglichkeit bei nicht-vorbehandelten Patienten in der Studie BRF113928

BRF113928 Nicht-vorbehandelte Patienten; N=36	Unerwünschte Ereignisse N (%)	Grad 3/4-Ereignisse N (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse N (%)	Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten N (%)
Geschlecht				
Männlich (n=14)	14 (100)	9 (64)	9 (64)	1 (7)
Weiblich (n=22)	22 (100)	11 (50)	12 (55)	6 (27)
Alter				
< 65 Jahre (n=14)	14 (100)	8 (57)	8 (57)	3 (21)
≥ 65 Jahre (n=22)	22 (100)	12 (55)	13 (59)	4 (18)
Ethnie				
Kaukasisch (n=30)	30 (100)	19 (63)	20 (67)	6 (20)
Asiatisch (n=3)	3 (100)	0 (0)	0	1 (33)
Afro-amerikanisch (n=1)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	0
Andere (n=2)	2 (100)	0 (0)	0	0
Raucherstatus				
Nie-Raucher (n=10)	10 (100)	5 (50)	5 (50)	2 (20)
Ex-Raucher (n=21)	21 (100)	11 (52)	12 (67)	5 (24)
Raucher (n=5)	5 (100)	4 (80)	4 (80)	0
ECOG PS zu Studienbeginn				
0 (n=13)	13 (100)	7 (54)	6 (46)	2 (15)
≥ 1(n=23)	23 (100)	13 (57)	15 (65)	5 (22)
Geographische Region				
Amerika (n=9)	9 (100)	6 (67)	4 (44)	3 (33)
Asien (n=1)	1 (100)	0 (0)	0	0
Europa (n=26)	26 (100)	14 (54)	17 (65)	4 (15)
BRAF-V600E-Status zentral bestätigt				
Positiv (n=23)	23 (100)	12 (52)	13 (57)	5 (22)
Nicht positiv (n=13)	13 (100)	8 (62)	8 (62)	2 (15)

Datenschnitt am 08.08.2016

Abkürzungen: BRAF = rapidly accelerated fibrosarcoma - Isoform B; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

Die Subgruppenanalyse der **nicht-vorbehandelten Patienten** für den **Endpunkt Verträglichkeit** zeigte für die Subgruppen nach Alter und Geschlecht keine Unterschiede ≥ 15% in den Subgruppen für die Operationalisierungen „Unerwünschte Ereignisse“, „ Grad 3/4-Ereignisse“, „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“. „Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ traten bei Frauen häufiger auf als bei Männern (27% vs. 7%).

Die Aussagekraft der Subgruppenanalyse ist aufgrund der niedrigen Patientenzahlen in den einzelnen Subgruppen jedoch nur eingeschränkt interpretierbar.

Tabelle 4-58 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verträglichkeit, Operationalisierung „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ bei nicht-vorbehandelten Patienten in der Studie BRF113928

BF113928 Nicht-vorbehandelte Patienten; N=36	Pyrexie	Ödeme	Blutungen	Hauttoxizitäten	Diarrhoe	Leberfunktionsstörungen	Neutropnie	Überempfindlichkeit	Nieren-verdsagen	Okuläre Ereignisse	Funktionsstörungen des Herzens	CuSCC /Keratoakanthom	TVT/ Lungenembolie	Bluthochdruck	Hyperglykämie	Pneumonits
Geschlecht																
Männlich (n=14)	7 (50)	6 (43)	3 (21)	3 (21)	3 (21)	3 (21)	2 (14)	1 (7)	-	3 (21)	1 (7)	1 (7)	2 (14)	-	-	-
Weiblich (n=22)	17 (77)	6 (27)	4 (18)	12 (55)	10 (45)	3 (14)	2 (9)	2 (9)	1 (5)	4 (18)	2 (9)	-	-	2 (9)	1 (5)	1 (5)
Alter																
< 65 Jahre (n=14)	11 (79)	3 (21)	2 (14)	6 (43)	8 (57)	3 (21)	2 (14)	2 (14)	1 (7)	2 (14)	2 (14)	-	-	1 (7)	1 (7)	-
≥ 65 Jahre (n=22)	13 (59)	9 (41)	5 (23)	9 (41)	5 (23)	3 (14)	2 (9)	1 (5)	-	5 (23)	1 (5)	1 (5)	2 (9)	1 (5)	-	1 (5)
Ethnie																
Kaukasisch (n=30)	20 (67)	11 (37)	6 (20)	12 (40)	12 (40)	5 (17)	4 (13)	2 (7)	1 (3)	6 (20)	3 (10)	1 (3)	2 (7)	2 (7)	1 (3)	1 (3)
Asiatisch (n=3)	1 (33)	-	-	2 (67)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Afro-amerikanisch (n=1)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	-	-	1 (100)	-	-	-	-	-	-	-	-
Andere (n=2)	2 (100)	-	-	-	-	1 (50)	-	-	-	1 (50)	-	-	-	-	-	-
Raucher-status																
Nie-Raucher (n=10)	6 (60)	2 (20)	1 (10)	3 (30)	3 (30)	-	1 (10)	-	-	1 (10)	-	1 (10)	-	-	-	-
Ex-Raucher (n=21)	15 (71)	8 (38)	4 (19)	11 (52)	7 (33)	6 (29)	2 (10)	2 (10)	1 (5)	5 (24)	2 (10)	-	1 (5)	2 (10)	1 (5)	1 (5)
Raucher (n=5)	3 (60)	2 (40)	2 (40)	1 (20)	3 (60)	-	1 (20)	1 (20)	-	1 (20)	1 (20)	-	1 (20)	-	-	-
ECOG PS zu Studien-beginn																
0 (n=13)	9 (69)	4 (31)	1 (8)	5 (38)	4 (31)	4 (31)	2 (15)	1 (8)	-	4 (31)	1 (8)	-	-	1 (8)	-	-
≥1 (n=23)	15 (65)	8 (35)	6 (26)	10 (43)	9 (39)	2 (9)	2 (9)	2 (9)	1 (4)	3 (13)	2 (9)	1 (4)	2 (9)	1 (4)	1 (4)	1 (4)
Geograph-																

BF113928 Nicht-vorbehandelte Patienten; N=36	Pyrexie	Ödeme	Blutungen	Hauttoxizitäten	Diarrhoe	Leberfunktionsstörungen	Neutropnie	Überempfindlichkeit	Nieren-verdsagen	Okuläre Ereignisse	Funktionsstörungen des Herzens	CuSCC /Keratoakanthom	TVT/ Lungenembolie	Bluthochdruck	Hyperglykämie	Pneumonits
ische Region																
Amerika (n=9)	8 (89)	3 (33)	-	1 (11)	3 (33)	3 (33)	3 (33)	-	1 (11)	1 (11)	-	1 (11)	-	-	1 (11)	-
Asien (n=1)	-	-	-	1 (100)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Europa (n=26)	16 (62)	-	7 (27)	13 (50)	10 (38)	3 (12)	1 (4)	3 (12)	-	6 (23)	3 (12)	-	2 (8)	2 (8)	-	1 (4)
Bestätigter BRAF-V600E-Status																
Positiv (n=23)	16 (70)	5 (22)	5 (22)	10 (43)	8 (35)	5 (22)	2 (9)	1 (4)	1 (4)	3 (13)	2 (9)	1 (4)	-	2 (9)	1 (4)	1 (4)
Nicht positiv (n=13)	8 (62)	7 (54)	2 (15)	5 (38)	5 (38)	1 (8)	2 (15)	2 (15)	-	4 (31)	1 (8)	-	2 (15)	-	-	-

Datenschnitt am 08.08.2016

Abkürzungen: BRAF = rapidly accelerated fibrosarcoma - Isoform B; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; TVT = tiefe Venenthrombose; cuSCC = cutaneous squamous cell carcinoma

Die Subgruppenanalyse der **nicht-vorbehandelten Patienten** für den **Endpunkt Verträglichkeit, Operationalisierung „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“** zeigt für die Subgruppen nach Alter und Geschlecht folgende Unterschiede ≥ 15%: Weibliche Patienten wiesen häufiger als männliche Patienten Pyrexie (77% vs. 55%), Hauttoxizitäten (55% vs. 21%) und Diarrhoe (45% vs. 21%) auf. Männliche Patienten hatten hingegen häufiger Ödeme als weibliche Patienten (43% vs. 27%). Jüngere Patienten <65 Jahre zeigten häufiger eine Pyrexie (79% vs. 59%) und Diarrhoe (57% vs. 23%) als ältere Patienten. Hingegen traten bei älteren Patienten ≥65 Jahren häufiger Ödeme auf als bei jüngeren Patienten (41% vs. 21%).

Die Aussagekraft der Subgruppenanalyse ist aufgrund der niedrigen Patientenzahlen in einzelnen Subgruppen jedoch nur eingeschränkt interpretierbar.

Tabelle 4-59 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verträglichkeit bei vorbehandelten Patienten in der Studie BRF113928

BRF113928 vorbehandelte Patienten; N=57	Unerwünschte Ereignisse N (%)	Grad 3/4- Ereignisse N (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse N (%)	Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten N (%)
Geschlecht				
Männlich (n=29)	28 (97)	22 (76)	18 (62)	7 (24)
Weiblich (n=28)	28 (100)	13 (46)	17 (61)	5 (18)
Alter				
< 65 Jahre (n=29)	29 (100)	20 (69)	18 (62)	5 (17)
≥ 65 Jahre (n=28)	27 (96)	15 (54)	17 (61)	7 (25)
Ethnie				
Kaukasisch (n=49)	48 (98)	32 (65)	28 (57)	8 (16)
Asiatisch (n=4)	4 (100)	1 (25)	3 (75)	2 (50)
Afro-amerikanisch (n=2)	2 (100)	1 (50)	2 (100)	1 (50)
Andere (n=2)	2 (100)	1 (50)	2 (100)	1 (50)
Raucherstatus				
Nie-Raucher (n=16)	16 (100)	7 (44)	9 (56)	5 (31)
Ex-Raucher (n=35)	34 (97)	24 (69)	22 (63)	4 (11)
Raucher (n=6)	6 (100)	4 (67)	4 (67)	3 (50)
ECOG PS zu Studienbeginn				
0 (n=17)	17 (100)	11 (65)	9 (53)	5 (29)
≥1(n=40)	39 (98)	24 (60)	26 (65)	7 (18)
Anzahl der Vortherapien				
1 (n=38)	37 (97)	21 (55)	25 (66)	10 (26)
≥ 2 (n=19)	19 (100)	14 (74)	10 (53)	2 (11)
Geographische Region				
Amerika (n=14)	13 (93)	9 (64)	9 (64)	4 (29)
Asien (n=4)	4 (100)	1 (25)	3 (75)	2 (50)
Europa (n=39)	39 (100)	25 (64)	23 (59)	6 (15)
BRAF-V600E-Status zentral bestätigt				
Positiv (n=22)	22 (100)	17 (77)	19 (86)	6 (27)
Nicht positiv (n=35)	34 (97)	18 (51)	16 (46)	6 (17)
Datenschnitt am 08.08.2016				

BRF113928 vorbehandelte Patienten; N=57	Unerwünschte Ereignisse N (%)	Grad 3/4- Ereignisse N (%)	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse N (%)	Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten N (%)
Abkürzungen: BRAF = rapidly accelerated fibrosarcoma - Isoform B; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status				

Die Subgruppenanalyse der **vorbehandelten Patienten** für den **Endpunkt Verträglichkeit** zeigte für die Subgruppen nach Alter und Geschlecht keine Unterschiede ≥15% in den Subgruppen für die Operationalisierungen „Unerwünschte Ereignisse“, „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ und „Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“. Männer waren jedoch häufiger von Grad 3/4-Ereignissen betroffen als Frauen (76% vs. 46%). Auch Patienten über 65 Jahren wiesen häufiger Grad 3/4-Ereignisse auf als jüngere Patienten (69% vs. 54%).

Die Aussagekraft der Subgruppenanalyse ist aufgrund der niedrigen Patientenzahlen in den einzelnen Subgruppen jedoch nur eingeschränkt interpretierbar.

Tabelle 4-60 Subgruppenanalysen für den Endpunkt Verträglichkeit, Operationalisierung „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ bei vorbehandelten Patienten in der Studie BRF113928

BF113928 Vorbehandelte Patienten; N=57	Pyrexie	Ödeme	Blutungen	Hauttoxizitäten	Diarrhoe	Leberfunktionsstörungen	Neutropnie	Überempfindlichkeit	Nieren-verdsagen	Okuläre Ereignisse	Funktionsstörungen des Herzens
Geschlecht											
Männlich (n=29)	18 (62)	10 (34)	9 (31)	9 (31)	8 (28)	7 (24)	4 (14)	6 (21)	7 (24)	4 (14)	4 (14)
Weiblich (n=28)	11 (39)	11 (39)	8 (29)	12 (43)	10 (36)	7 (25)	9 (32)	4 (14)	3 (11)	5 (18)	2 (7)
Alter											
<65 Jahre (n=29)	17 (59)	13 (45)	4 (14)	10 (34)	10 (34)	9 (31)	7 (24)	9 (31)	5 (17)	2 (7)	1 (3)
≥65 Jahre (n=28)	12 (43)	8 (29)	13 (46)	11 (39)	8 (29)	5 (18)	6 (21)	1 (4)	5 (18)	7 (25)	5 (18)
Ethnie											
Kaukasisch (n=49)	26 (53)	20 (41)	15 (31)	20 (41)	16 (33)	14 (29)	12 (24)	9 (18)	7 (14)	8 (16)	5 (10)
Asiatisch (n=4)	1 (25)	-	1 (25)	1 (25)	-	-	1 (25)	-	-	-	1 (25)
Afro-amerikanisch (n=2)	1 (50)	-	-	-	1 (50)	-	-	1 (50)	1 (50)	-	-
Andere (n=2)	1 (50)	1 (50)	1 (50)	-	-	-	-	-	1 (50)	1 (50)	-
Raucherstatus											
Nie-Raucher (n=16)	5 (31)	4 (25)	6 (38)	7 (44)	3 (19)	2 (13)	7 (44)	1 (6)	2 (13)	4 (25)	1 (6)
Ex-Raucher (n=35)	22 (63)	16 (46)	10 (29)	12 (34)	13 (37)	12 (34)	6 (17)	8 (23)	7 (20)	3 (9)	4 (11)
Raucher (n=6)	2 (33)	1 (17)	1 (17)	2 (33)	2 (33)	-	-	1 (17)	1 (17)	2 (33)	1 (17)

BF113928 Vorbehandelte Patienten; N=57	Pyrexie	Ödeme	Blutungen	Hauttoxizitäten	Diarrhoe	Leberfunktionsstörungen	Neutropnie	Überempfindlichkeit	Nieren-verdsagen	Okuläre Ereignisse	Funktionsstörungen des Herzens
ECOG PS zu Studienbeginn											
0 (n=17)	12 (71)	8 (47)	6 (35)	9 (53)	4 (24)	4 (24)	2 (12)	4 (24)	3 (18)	4 (24)	2 (12)
≥1(n=40)	17 (43)	13 (33)	11 (28)	12 (30)	14 (35)	10 (25)	11 (28)	6 (15)	7 (18)	5 (13)	4 (10)
Anzahl der Vortherapien											
1 (n=38)	19 (50)	15 (39)	10 (26)	14 (37)	10 (26)	8 (21)	10 (26)	7 (18)	7 (18)	5 (13)	4 (11)
≥2 (n=19)	10 (53)	6 (32)	7 (37)	7 (37)	8 (42)	6 (32)	3 (16)	3 (16)	3 (16)	4 (21)	2 (11)
Geographische Region											
Amerika (n=14)	7 (50)	2 (14)	3 (21)	4 (29)	6 (43)	8 (57)	3 (21)	2 (14)	2 (14)	1 (7)	1 (7)
Asien (n=4)	1 (25)	-	1 (25)	1 (25)	1 (25)	-	1 (25)	-	-	-	1 (25)
Europa (n=39)	21 (54)	19 (49)	13 (33)	16 (41)	11 (28)	6 (15)	9 (23)	8 (21)	8 (21)	8 (21)	4 (10)
BRAF-V600E-Status zentral bestätigt											
Positiv (n=22)	11 (50)	10 (45)	8 (36)	10 (45)	7 (32)	5 (23)	6 (27)	5 (23)	6 (27)	4 (18)	2 (9)
Nicht positiv (n=35)	18 (51)	11 (31)	9 (26)	11 (31)	11 (31)	9 (26)	7 (20)	5 (14)	4 (11)	5 (14)	4 (11)

Datenschnitt am 08.08.2016

Abkürzungen: BRAF = rapidly accelerated fibrosarcoma - Isoform B; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

Die Subgruppenanalyse der **vorbehandelten Patienten** für den **Endpunkt Verträglichkeit, Operationalisierung „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“** zeigt für die Subgruppen nach Alter und Geschlecht folgende Unterschiede ≥ 15%: Männliche Patienten wiesen häufiger eine Pyrexie auf als weibliche Patienten (62% vs. 39%). Blutungen und Funktionseinschränkungen des Herzens betrafen häufiger Patienten ≥ 65 Jahre (46% vs. 14% bzw. 18% vs. 13%), während Überempfindlichkeitsreaktionen häufiger bei Patienten < 65 Jahre auftraten (31% vs. 4%).

Die Aussagekraft der Subgruppenanalyse ist aufgrund der niedrigen Patientenzahlen in einzelnen Subgruppen jedoch nur eingeschränkt interpretierbar.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

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

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

In die Nutzenbewertung der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie wurde die nicht-randomisierte, nicht-vergleichende Studie BRF113928 eingeschlossen. Die Studie untersuchte die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie bei vorbehandelten (n=57) und nicht-vorbehandelten Patienten (n=36) mit fortgeschrittenem NSCLC mit BRAF-V600E-Mutation. Es wurde ein historischer Vergleich zur Bewertung des Zusatznutzens der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Dabei wurden die Ergebnisse der Zulassungsstudie BRF113928 für die Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie Erkenntnissen aus anderen Datenquellen für die im vorliegenden Anwendungsgebiet relevante Zielpopulation gegenübergestellt. Die vorliegenden Ergebnisse beruhen auf der Analyse der BRF113928 Studie zum Datenschnitt vom 08.08.2016 sowie Vergleichsdaten aus drei retrospektiven Patientendaten-Analysen (12-14). Da für den Endpunkt Verträglichkeit keine Vergleichsdaten für die Zielpopulation von Patienten mit BRAF-V600-mutiertem NSCLC gefunden werden konnten, gingen publizierte Verträglichkeitsdaten für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC ohne Nachweis einer BRAF-V600-Mutation unter Chemotherapie ein. Die Ergebnisse des durchgeführten historischen Vergleichs lassen sich für die patientenrelevanten Endpunkte wie folgt zusammenfassen:

Gesamtüberleben

Unter der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie war das mediane Gesamtüberleben für nicht-vorbehandelte Patienten um mindestens 13,8 Monate länger als für die Patienten unter Chemotherapie (24,6 Monate vs. 10,8 Monate in Cardarella et al. bzw. 10,5 Monate unter zweckmäßiger Vergleichstherapie in der Register-Analyse des NGM Köln). Die 6- und 12-Monats-Überlebensraten lagen bei 91% und 70% unter Dabrafenib + Trametinib vs. 78% und 44% unter Chemotherapie (NGM Köln).

Das mediane Gesamtüberleben in der Studie von Ding et al. mit 14,7 Monaten für Patienten mit fortgeschrittenem BRAF-mutiertem NSCLC kann aufgrund von Unterschieden in der Operationalisierung nicht direkt dem Ergebnis der BRF113928 Studie gegenübergestellt werden. Gemessen wurde hier die Zeit ab Erstdiagnose und nicht die Zeit ab Therapiebeginn, wie in allen anderen eingeschlossenen Studien. Dennoch weist auch diese Studie auf einen Vorteil der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie im Vergleich zu Chemotherapie hin. In der BRF113928 Studie lag die Zeit von Erstdiagnose bis zum Therapiebeginn der Erstlinientherapie im Median bei 2,1 Monaten. Addiert man diesen Zeitraum zum medianen Überleben ab Erstlinientherapie ergibt sich eine Überlebenszeit von 26,7 Monaten ab Erstdiagnose für Patienten unter der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie im Vergleich zu 14,7 Monaten für die Patienten unter platinbasierter Chemotherapie in der Studie von Ding et al. Daraus ergibt sich eine Verlängerung der Überlebenszeit um ein Jahr, was einhergeht mit den Ergebnissen des historischen Vergleichs aus den weiteren eingeschlossenen Studien.

Für vorbehandelte Patienten lag die Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens bei 12,9 Monaten unter der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie im Vergleich zu Chemotherapie (18,2 Monate vs. 5,3 Monate). Die 6- und 12-Monats-Überlebensraten lagen bei 66% und 81% unter Dabrafenib + Trametinib vs. 25% und 0% unter Chemotherapie. Für die Vergleichsgruppe der vorbehandelten Patienten standen nur fünf Patienten der Register-Analyse des NGM Köln zur Verfügung, was die Aussagekraft für diese Patientenpopulation einschränkt.

Zusammenfassend zeigt die Analyse des Gesamtüberlebens mit einer Verbesserung des medianen Überlebens sowohl für nicht-vorbehandelte als auch für vorbehandelte Patienten um jeweils über ein Jahr einen überzeugenden und deutlichen Vorteil der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie gegenüber der Chemotherapie.

Progressionsfreies Überleben

Für nicht-vorbehandelte Patienten konnte das mediane progressionsfreie Überleben in der BRF113928 Studie noch nicht ermittelt werden. Jedoch liegt das 1. Quartil für das mediane progressionsfreie Überleben bereits bei 5,5 Monaten und damit über dem Median für die Vergleichstherapie. In den Chemotherapie-Studien lag das mediane progressionsfreie Überleben bei 4,1 Monaten bis 5,2 Monaten. Daher ist für nicht-vorbehandelte Patienten von einem Vorteil der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie auszugehen. Die 6-Monats-Rate für progressionsfreies Überleben lag bei 69% in der BRF113928 Studie vs. 41% unter Chemotherapie (NGM Köln).

Für vorbehandelte Patienten zeigte sich unter der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie eine Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens um 3,1 Monate im Vergleich zu Chemotherapie (8,6 Monate vs. 5,5 Monate). Die 6- und 12-Monats-Raten für progressionsfreies Überleben lagen bei 56% und 41% unter Dabrafenib + Trametinib vs. 27% und 0% unter Chemotherapie. Für die Vergleichsgruppe der vorbehandelten Patienten standen nur 5 Patienten aus der Register-Analyse des NGM Köln zur Verfügung, was die Aussagekraft für diese Patientenpopulation einschränkt.

Zusammenfassend zeigt die Analyse des Endpunktes progressionsfreies Überleben einen deutlichen Vorteil der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie gegenüber Chemotherapie insbesondere für nicht-vorbehandelte Patienten. Für vorbehandelte Patienten ist die Aussagekraft aufgrund der kleinen Chemotherapie-Population etwas eingeschränkt.

Tumoransprechen

In Bezug auf den primären Endpunkt Gesamtansprechrate (overall survival; ORR) zeigte sich eine deutlich höhere Tumoransprechrate unter der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie gegenüber Chemotherapie unabhängig von der Vorbehandlung. So wiesen bei Beurteilung durch das unabhängige Expertenkomitee (independent review comittee; IRC) 61,1% der nicht-vorbehandelten Patienten bzw. 63,2% der vorbehandelten Patienten unter der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie ein Therapie-Ansprechen auf (DCR 72,2% bzw. 70,2%). Die mediane Ansprechdauer (duration of response; DoR) konnte noch nicht ermittelt werden. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen (time to response; TTR) lag bei 1,4 Monaten. Unter zweckmäßiger Vergleichstherapie lag das Tumoransprechen der nicht-vorbehandelten Patienten nur bei 28,6% - 38,5% (disease control rate [DCR] 50,0% - 78,6%). Die mediane DoR lag unter Chemotherapie bei 4,1 Monaten (NGM Köln). Für die Vergleichsgruppe der vorbehandelten Patienten standen nur fünf Patienten zur Verfügung,

von denen nur für zwei Patienten auswertbare Daten zum Ansprechen vorlagen: Die ORR lag bei 0% und die DCR bei 20%.

Zusammenfassend zeigt die Analyse des Tumoransprechens für nicht-vorbehandelte Patienten einen überzeugenden und deutlichen Vorteil der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie gegenüber der Chemotherapie. Die hohe Ansprechrate unter Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie zeigte sich auch für vorbehandelte Patienten, für die jedoch keine belastbaren Vergleichsdaten vorlagen.

Verträglichkeit

Die mediane Behandlungsdauer für Patienten unter Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie (Spanne: 8,2 Monate bis 10,2 Monate) war in allen Studien deutlich länger als unter Chemotherapie (Spanne: 3,3 Monate bis 4,5 Monate). Aufgrund der längeren Behandlungsdauer mit der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie können für diese Patienten auch mehr unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche auftreten. Daraus lässt sich eine Verzerrung zuungunsten der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie ableiten.

In der Gesamtschau zeigt sich ein günstigeres Toxizitätsprofil der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie gegenüber der platinbasierten Chemotherapie mit Pemetrexed oder Paclitaxel für die Gegenüberstellung der hämatologischen sowie nicht-hämatologischen Toxizitäten. Die Betrachtung der Gesamtraten weist trotz erheblich längerer Expositionsdauern nicht auf einen Nachteil der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie hin. Zwar ist die Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen unter Dabrafenib + Trametinib höher als unter Chemotherapie, jedoch muss hierbei die systematische Verzerrung bedingt durch eine erweiterte Definition der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in der BRF113928 Studie berücksichtigt werden. Insgesamt ist die Beurteilung des Endpunktes Verträglichkeit nur begrenzt möglich, da die betrachteten Zielpopulationen hinsichtlich ihres Mutationsstatus Unterschiede aufweisen. Da es jedoch derzeit keinen Anhaltspunkt für ein abweichendes Toxizitätsprofil der Chemotherapie bei Patienten mit BRAF-V600-Mutation gibt, ermöglichen die dargestellten Daten unter Berücksichtigung der bekannten Verzerrung zuungunsten der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie dennoch die Schlussfolgerung, dass ein größerer Schaden durch die Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie nicht anzunehmen ist. Die Nebenwirkungen der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie sind insgesamt gut kontrollierbar und behandelbar.

Das Sicherheitsprofil der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie in der BRF113928-Studie deckt sich zudem mit dem bereits bekannten Sicherheitsprofil aus den Melanom-Studien (4, 5).

Zusammenfassung

Wie die vorgelegten Daten zeigen, führt die Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu einer deutlichen Verbesserung des Tumoransprechens und zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. In Bezug auf den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich der Vorteil der Dabrafenib-Trametinib-Therapie jedoch am eindrucksvollsten: die Patienten mit einer Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie leben, unabhängig von der Therapielinie, mindestens ein Jahr länger als Patienten unter zweckmäßiger Vergleichstherapie. Diese deutliche Verlängerung der Überlebenszeit ist für Patienten in einer palliativen Therapiesituation als herausragende Verbesserung zu bewerten. Zugleich lässt sich schlussfolgern, dass ein größerer Schaden durch die Dabrafenib-Trametinib-Therapie nicht anzunehmen ist. Insgesamt verbleiben ausschließlich positive Effekte der Dabrafenib-Trametinib-Therapie. Es ergibt sich daher aus den Ergebnissen der BRF113928 Studie sowie des historischen Vergleichs für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600-Mutation ein therapeutisch bedeutender, aus methodischen Gründen jedoch nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von Dabrafenib + Trametinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Abschnitt 4.4.2).

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 interventionellen, nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Phase-II-Studie BRF113928, in der die Wirksamkeit und Sicherheit der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie untersucht wurden. Es wurde ein historischer Vergleich zur Bewertung des Zusatznutzens der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Die Datenquellen für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind drei retrospektive nicht-vergleichende Patientendaten-Analysen (12-14).

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 Ergebnisse zu laufenden oder abgeschlossenen Studien mit der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie oder der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten

im vorliegenden Anwendungsgebiet. Daher ist von der Vollständigkeit des Studienpools auszugehen.

Evidenzstufe

Bei der BRF113928-Studie handelt es sich um eine nicht-randomisierte, nicht-vergleichende Studie, die somit der Evidenzstufe IV entspricht (6). Die Studien zur Darstellung der Ergebnisse für die zweckmäßige Vergleichstherapie (Cardarella et al. 2013, Ding et al. 2017 sowie NGM Köln) sind retrospektive, nicht-interventionelle Studien und weisen daher ebenfalls die Evidenzstufe IV auf (6).

Studienqualität und Validität der Endpunkte

Die BRF-113928-Studie ist eine nicht-randomisierte, nicht-vergleichende Studie. Für die Bewertung der Studienqualität sind die Fragestellungen zur Erzeugung der Randomisierungssequenz und Verdeckung der Gruppenzuteilung nicht geeignet. Auch eine Verblindung des Patienten oder des Prüfarztes ist in diesem Studiendesign nicht möglich. Es ergaben sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung auf Endpunktebene ist zudem als gering einzuschätzen, da die patientenrelevanten Endpunkte objektiv erfasst werden konnten und die Ergebnisse damit stabil gegenüber möglichen Verzerrungen sind. So wurden der primäre Endpunkt Gesamtansprechrate (ORR) und die damit assoziierten Endpunkte anhand der RECIST-Kriterien objektivierbar erfasst (17). Zusätzlich erfolgte eine Validierung des Tumoransprechens durch ein unabhängiges Expertenkomitee (IRC) und zeigte eine hohe Übereinstimmung mit der Endpunkterhebung durch den Prüfarzt. Insgesamt kann daher von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden. Auch die Endpunkte progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) sind unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren. Wie ausführlich in Abschnitt 4.2.5.2 diskutiert, sind alle in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten Endpunkte in den herangezogenen Operationalisierungen unmittelbar patientenrelevant. Insgesamt ist die Validität der herangezogenen Endpunkte somit als „hoch“ einzustufen.

Für den historischen Vergleich wurden drei retrospektive, nicht-interventionelle Studien eingeschlossen, die allesamt eine hohe Qualität aufweisen:

Eine Beurteilung der Studienqualität ist anhand der Angaben in der Publikation von Cardarella et al. (13) insoweit möglich, als dass davon ausgegangen werden kann, dass keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten, existieren. Das Verzerrungspotenzial durch die

fehlende Verblindung auf Endpunktebene ist als gering einzuschätzen, da die patientenrelevanten Endpunkte objektiv erfasst werden konnten und die Ergebnisse damit stabil gegenüber möglichen Verzerrungen sind. So erfolgte die Tumorevaluation anhand der RECIST-Kriterien und dementsprechend werden die Endpunkte Tumoransprechen und progressionsfreies Überleben objektivierbar erfasst. Für die Bewertung der Studie im Rahmen des historischen Vergleichs ist anzumerken, dass eine Übertragbarkeit der Ergebnisse und ein Vergleich mit den Ergebnissen der BRF113928 Studie im Hinblick auf die Charakteristika der untersuchten Patientenpopulationen gegeben scheint.

Auch die Studie von Ding et al. (14) erfasste die patientenrelevanten Endpunkte Tumoransprechen und progressionsfreies Überleben objektivierbar anhand der RECIST-Kriterien. Von einer Verblindung bei Endpunkt-Erhebung ist gemäß den Angaben in der Publikation nicht auszugehen, jedoch erscheint das Verzerrungspotential durch die fehlende Verblindung bei objektivierbarer Endpunkt-Erhebung gering. Weiterhin existieren keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. Für die Bewertung der Studie im Rahmen des historischen Vergleichs ist anzumerken, dass es sich bei der untersuchten Patientenpopulation ausschließlich um Personen asiatischer Herkunft handelt. Eine potentielle Verzerrung aufgrund der unterschiedlichen Ethnie würde im vorliegenden historischen Vergleich zuungunsten der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie ausfallen, da asiatische Patienten eine tendenziell eine bessere Prognose aufweisen als die überwiegend kaukasischen Patienten in der BRF113928 Studie. Daraus kann abgeleitet werden, dass, sollte der historische Vergleich zu einem Vorteil der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie führen, dieser auch bei Auflösung der Verzerrung bestehen bleiben bzw. noch größer ausfallen würde.

Die Beurteilung der Studienqualität der von Novartis beauftragten Register-Analyse des NGM Köln (12) ergibt ebenso keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. Die Tumorevaluationen wurden jedoch durch die behandelnden Ärzte erfasst und sind nicht gemäß einem Studienprotokoll erhoben. Die Zeiträume, die zwischen einzelnen Tumorevaluationen liegen, können in der Behandlungsrealität variieren und erfolgen in der Versorgungsrealität eher weniger häufig und in größeren Intervallen, als in einer klinischen Studie. Daher kann eine potentielle Verzerrung des Endpunktes progressionsfreies Überleben und damit eine künstliche Verbesserung des Endpunktes unter zweckmäßiger Vergleichstherapie nicht grundsätzlich ausgeschlossen werden. Diese würde sich im historischen Vergleich jedoch zuungunsten der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie auswirken. Da die Zeiträume der Tumorevaluationen in der BRF113928 Studie jedoch in ähnlichen Abständen

durchgeführt wurden, wie es auch die deutsche S3-Leitlinie zur Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms (derzeit in Überarbeitung) empfiehlt (25), ist eine Verzerrung für die Bewertung des Endpunktes progressionsfreies Überleben nicht anzunehmen. Eine Übertragbarkeit der Ergebnisse und ein Vergleich mit den Ergebnissen der BRF113928 Studie im Hinblick auf die Charakteristika der untersuchten Patientenpopulationen scheint gegeben.

Fazit

Unter Berücksichtigung der Evidenzstufe und der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Übertragbarkeit der Studienergebnisse für den historischen Vergleich ist davon auszugehen, dass valide Aussagen zur Abschätzung des Zusatznutzens der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet getroffen werden können.

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 Prognose von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC ist nach wie vor außerordentlich schlecht (60). Unter der Standardchemotherapie liegt das mediane Gesamtüberleben bei etwa 8 bis 12 Monaten (54, 61-63). Auch die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet erhielten vor der Zulassung der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie eine nicht zielgerichtete anti-proliferative Therapie. Dies bedeutete für die betroffenen Patienten eine schlechtere Prognose im Vergleich zu NSCLC-Patienten mit anderen Treiber-Mutationen, für die bereits zielgerichtete Therapien existierten. So war das Ansprechen auf Therapie und die Prognose von Patienten mit fortgeschrittenem BRAF-mutiertem NSCLC vor Einführung der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie erheblich schlechter als die Prognose für Patienten mit einem fortgeschrittenen EGFR- oder ALK-mutiertem NSCLC (36).

Mit der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie steht Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600-Mutation nun eine spezifische, zielgerichtete und effektive Therapieoption zur Verfügung, die hohe Remissionsraten bewirkt, die Krankheitsprogression verzögert und das Überleben verlängert.

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf einem historischen Vergleich zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Es gingen vier Studien mit dem Evidenzgrad IV ein: die Zulassungsstudie BRF113928, eine nicht-randomisierte, nicht-vergleichende Interventionsstudie, sowie drei retrospektive Patientendaten-Analysen. Wie bereits in Abschnitt 4.4.1 dargestellt, kann davon ausgegangen werden, dass aufgrund der Validität der Endpunkte sowie der konsistenten Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte verlässliche Aussagen zum Zusatznutzen möglich sind.

Darüber hinaus können die Ergebnisse der Studien 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 der Patienten behandelt wurden (Europa, Nordamerika), mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Eine Ausnahme gilt hier für die Studie von Ding et al., die ausschließlich asiatische Patienten untersucht und zudem einige Patienten mit einer nicht-BRAF-V600-Mutation in die Analyse eingeschlossen hat, was die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext und die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet einschränken kann. Für Patienten mit NSCLC und asiatischer Herkunft wurde bereits mehrfach gezeigt, dass diese eine bessere Prognose besitzen als kaukasische Patienten (48-50). Ein Vergleich mit den Patienten der BRF113928

Studie, die vorwiegend kaukasischer Herkunft sind, könnte dementsprechend zu einer Verzerrung des Ergebnisse zuungunsten der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie ausfallen.

Insgesamt begründet sich der Zusatznutzen der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Hinblick auf die Nutzenkategorien Morbidität, Mortalität und Verträglichkeit auf Grundlage der erbrachten Nachweise dabei wie folgt (Tabelle 4-61):

Mortalität

Der bedeutsamste Effekt der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie für die Patienten ist die deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber einer Behandlung mit Chemotherapie. Unabhängig von der Vorbehandlung der Patienten zeigte sich eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von mehr als einem Jahr, was einer Verdopplung der bisher unter Chemotherapie erreichten Überlebenszeit für Patienten mit fortgeschrittenem BRAF-V600-positivem NSCLC entspricht. Das mediane Gesamtüberleben unter Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie lag bei 24,6 Monaten für nicht-vorbehandelte Patienten sowie 18,2 Monaten für vorbehandelte Patienten vs. 10,5–10,8 Monate (ohne Vorbehandlung) sowie 5,3 Monaten (vorbehandelte Patienten) unter Chemotherapie.

Das mediane Gesamtüberleben unter der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie liegt mit 24,6 bzw. 18,2 Monaten auch deutlich über den in der Literatur berichteten Überlebenszeiten von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC unabhängig von der Diagnostik einer BRAF-Mutation. In der aktuellen Studie von Barlesi et al. wurde bei Patienten mit BRAF-positivem NSCLC jeglichen Stadiums eine mediane Überlebenszeit von 13,8 Monaten berichtet (36). Das mediane Gesamtüberleben in der Studie von Cardarella et al. lag bei 15,2 Monaten für NSCLC-Patienten mit BRAF-Mutation gegenüber 15,9 Monaten mit BRAF-Wildtyp-Tumor (p= 0,707). Patienten mit BRAF-V600E wiesen in dieser Studie die schlechteste Prognose auf (medianes OS: 10,8 Monate). Die Studienlage zum prognostischen Effekt der BRAF-Mutation beim NSCLC ist derzeit noch schlecht, daher ist aktuell noch unklar, inwiefern die BRAF-Mutation die Prognose beim fortgeschrittenen NSCLC beeinflusst (64). Für das fortgeschrittene NSCLC unter platinbasierter Kombinationstherapie werden allgemein mediane Überlebenszeiten zwischen 8 und 12 Monaten angegeben (54, 61-63). In der zweiten Therapielinie unter Pemetrexed oder Docetaxel werden mediane Überlebenszeiten zwischen 5,5 und 10,3 Monaten berichtet (2, 3, 65-72). Auch unter den neueren für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet verfügbaren Medikamenten wie Nivolumab, Pembrolizumab, Nintedanib oder Ramucirumab

wurden ab dem Beginn der Zweitlinientherapie lediglich Überlebenszeiten von 10,4 bis 12,6 Monaten erreicht (67-70).

Es ist davon auszugehen, dass die dargestellte **deutliche Verlängerung der medianen Überlebenszeit** unter Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie um ein Jahr, was etwa einer Verdopplung der Überlebenszeit gegenüber Chemotherapie entspricht, aufgrund der Stärke des Effekts und der über alle Studien einheitlichen Effektrichtung nicht dem alleinigen Einfluss von Störgrößen zugeschrieben werden kann. Eine exakte Quantifizierung der Effektgröße z.B. über die Berechnung eines Hazard Ratios im Rahmen eines nicht-adjustierten historischen Vergleichs ist grundsätzlich mit einer hohen Ergebnisunsicherheit behaftet. In der vorliegenden Bewertung erscheint die statistische Quantifizierung des Zusatznutzens aus den Ergebnissen der eingeschlossenen Studien aufgrund der Unterschiede in den Studientypen als nicht adäquat. Nach den Kriterien der AM-NutzenV, unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und unter Berücksichtigung des eindeutig positiven Effekts auf die Überlebenszeit ergibt sich somit in der Nutzenkategorie „Mortalität“ ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, „weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt“ (AM-NutzenV §5 Absatz 7).

Morbidität

Es zeigte sich unabhängig von der Therapielinie ein positiver Effekt der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie gegenüber Chemotherapie auf das mediane progressionsfreie Überleben. Für nicht-vorbehandelte Patienten war das mediane progressionsfreie Überleben noch nicht evaluierbar, das 1. Quartil lag jedoch bereits bei 5,5 Monaten. Das mediane progressionsfreie Überleben der vorbehandelten Patienten unter der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie lag bei 8,6 Monaten. Demgegenüber stehen im historischen Vergleich progressionsfreie Überlebenszeiten von 4,1 bis 5,2 Monaten unter Chemotherapie unabhängig von der Therapielinie. Für vorbehandelte Patienten zeigte sich eine Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens um 3,1 Monate (8,6 Monate vs. 5,5 Monate). Die Vorteile hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens weisen auch die entsprechenden Überlebensraten aus: so lag das 6-Monats-progressionsfreie Überleben für Patienten ohne Vorbehandlung bei 69% in der BRF113928 Studie vs. 41% unter Chemotherapie. Die entsprechenden 6- und 12-Monats-Raten für vorbehandelte Patienten lagen unter Dabrafenib + Trametinib bei 56% und 41% unter vs. 27% und 0% unter Chemotherapie.

In Bezug auf den primären Endpunkt ORR zeigte sich eine deutlich höhere Tumoransprechrate unter der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie gegenüber

Chemotherapie unabhängig von der Therapielinie. So sprachen 61,1% der nicht-vorbehandelten Patienten und 63,2% der vorbehandelten Patienten auf die Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie an gegenüber nur 28,6% -38,5% der nicht-vorbehandelten Patienten, die ein Ansprechen auf platinbasierte Chemotherapie zeigten. Vorbehandelte Patienten zeigten ein ORR von 0% unter Chemotherapie, jedoch konnten für diese Vergleichsgruppe nur fünf Patienten ausgewertet werden, was die Aussagekraft entsprechend einschränkt.

Die gegenüber der Chemotherapie erreichte Verlängerung des progressionsfreien Überlebens ist von hoher Patientenrelevanz, da die anhaltende Reduktion der Tumorlast und die verzögerte Tumorprogression nicht nur durch die Verbesserung der Symptome, sondern auch durch die Wahrnehmung einer längerfristigen Krankheitskontrolle sowie den Abstand von einer lebensbedrohlichen Situation als spürbare Verbesserung der Erkrankung erfahrbar sind.

Es ist davon auszugehen, dass die dargestellte **Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie die Verbesserung des Tumoransprechens** unter der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie aufgrund der Stärke der Effekte und der über alle Studien einheitlichen Effektrichtung nicht dem alleinigen Einfluss von Störgrößen zugeschrieben werden können. Eine exakte Quantifizierung der Effektgrößen z.B. über die Berechnung von Hazard Ratios im Rahmen eines nicht-adjustierten historischen Vergleichs ist grundsätzlich mit einer hohen Ergebnisunsicherheit behaftet. In der vorliegenden Bewertung erscheint die statistische Quantifizierung des Zusatznutzens aus den Ergebnissen der eingeschlossenen Studien aufgrund der Unterschiede in den Studientypen als nicht adäquat. Nach den Kriterien der AM-NutzenV, unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und unter Berücksichtigung des eindeutig positiven Effekts auf die progressionsfreie Überlebenszeit und die Remissionsrate ergibt sich somit in der Nutzenkategorie „Morbidität“ ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, „weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt“ (AM-NutzenV §5 Absatz 7).

Verträglichkeit

Die Durchführung eines historischen Vergleichs war für die Kategorie „Verträglichkeit“ nicht möglich, da keine Vergleichsdaten für Patienten mit BRAF-mutiertem NSCLC identifiziert werden konnten. In der Gesamtschau zeigt sich ein günstigeres Toxizitätsprofil der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie gegenüber der platinbasierten Chemotherapie mit Pemetrexed oder Paclitaxel für die Gegenüberstellung der hämatologischen sowie nicht-hämatologischen Toxizitäten. Die Betrachtung der Gesamtraten weist trotz erheblich längerer Expositionsdauern nicht auf einen Nachteil der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie

hin. Zwar ist die Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen unter Dabrafenib + Trametinib höher als unter Chemotherapie, jedoch muss hierbei die systematische Verzerrung bedingt durch eine erweiterte Definition der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse in der BRF113928 Studie berücksichtigt werden. Aufgrund der längeren Behandlungsdauer mit der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie können für diese Patienten auch mehr unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche auftreten. Daraus lässt sich eine weitere Verzerrung zuungunsten der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie ableiten. Aus den verfügbaren Ergebnissen ergeben sich unter Berücksichtigung der bekannten Verzerrung zuungunsten der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie keine Anhaltspunkte für einen höheren Schaden durch die Dabrafenib-Trametinib-Therapie. Der Zusatznutzen der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie wird somit nicht durch negative Effekte relativiert, eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist deshalb nicht gerechtfertigt.

Tabelle 4-61 Ausmaß des Zusatznutzens: Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Dabrafenib + Trametinib**	**Chemotherapie**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität			
Gesamtüberleben	Median – Monate; 95%-KI	Median – Monate; 95%-KI	**Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar**
Nicht-vorbehandelte Patienten	24,6 [11,7; NE]	10,8 [-][a] 10,5 [6,0; 17,8] [b] 14,7 [c] [-]≠	
Vorbehandelte Patienten	18,2 [14,3; NE]	5,3 [1,9; 11,2][b]	
Morbidität			
Progressionsfreies Überleben†	Median – Monate; 95%-KI	Median – Monate; 95%-KI	**Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar**
Nicht-vorbehandelte Patienten	NE	4,1 [2,2; 13,9] [a] 5,1 [3,0; 9,7] [b] 5,2 [c] [-]	
Vorbehandelte Patienten	8,6 [5,2; 16,8]	5,5 [0,6; 6,5] [b]	
Tumoransprechen†			**Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar**
Gesamtansprechrate			
Nicht-vorbehandelte Patienten	61,1%	28,6% [a] 38,5% [b] 28,6 [c]	
Vorbehandelte Patienten	63,2%	0 [b]	
Krankheitskontrollrate			
Nicht-vorbehandelte Patienten	72,2%	71,4% [a] 50,0% [b]	
Vorbehandelte Patienten	70,2%	20,0 [b]	
Lebensqualität			
Keine Daten verfügbar	-	-	-
Verträglichkeit*			
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse			**Zusatznutzen, Ausmaß: größerer/geringerer Schaden nicht belegt**
Unerwünschte Ereignisse Grad 3/4			
Nicht-vorbehandelte Patienten	56%	51%	
Vorbehandelte Patienten	61%	48%	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse			
Nicht-vorbehandelte Patienten	58%	28%	
Vorbehandelte Patienten	56%	25%	

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Dabrafenib + Trametinib**	**Chemotherapie**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten			
Nicht-vorbehandelte Patienten	19%	14%	
Vorbehandelte Patienten	21%	20%	
Unerwünschte Ereignisse	Gesamt (Grad 3/4)	Gesamt (Grad 3/4)	
Hämatologische Toxizität			
Anämie	11% (3%)	67% (10%) [e] 81% (19%) [d]	
Granulozytopenie	-	71% (35%) [d]	
Leukozytopenie	3% (0%)	84% (23%) [d]	
Neutropenie	3% (3%)	71% (45%) [e]	
Thrombozytopenie	-	11% (1%) [e] 55% (<1%) [d]	
Febrile Neutropenie	-	3% (3%) [d]	
Nicht-hämatologische Toxizität			
Anorexie	-	58% (3%) [d]	
Arthralgie/Myalgie	22% (0%)	46% (5%) [e]	
Asthenie	11% (3%)	68% (15%) [e]	
Diarrhoe	36% (3%)	42% (10%) [d]	
Erbrechen	31% (8%)	58% (3%) [d]	
Erhöhte Tränensekretion	-	35% (0%) [d]	
Fatigue	31% (0%)	90% (26%) [d]	
Hautrötung	19% (3%)	29% (0%) [d]	
Infektionen	3% (0%)	26% (4%) [e]	
Motorische Neuropathie	-	6% (6%) [d]	
Nierentoxizität	3% (0%)	18% (<1%) [e]	
Ototoxizität	3% (0%)	4% (0%) [e]	
Ödeme	33% (0%)	42% (0%) [d]	
Periphere Neuropathie	3% (0%)	54% (4%) [e]	
Sensorische Neuropathie	3% (0%)	23% (0%) [d]	
Stomatitis	-	42% (3%) [d]	
Überempfindlichkeit	-	7% (<1%) [e]	
Übelkeit	53% (0%)	81% (3%) [d]	
Übelkeit / Erbrechen	-	67% (12%) [e]	

[†] für die BRF113928 Studie werden die Ergebnisse der Evaluation durch das unabhängige Expertenkomitee (IRC) dargestellt

[≠] Die Operationalisierung des Endpunktes Gesamtüberleben in der Studie Ding et al. 2017 weicht von der Operationalisierung des Endpunktes in den übrigen Studien ab (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.1).

* Die Durchführung eines historischen Vergleichs zum Endpunkt Verträglichkeit war aufgrund der Datenlage nicht möglich. Daher erfolgte exemplarisch eine Gegenüberstellung mit den Gesamtraten unerwünschter Ereignisse unter Chemotherapie aus den PROFILE 1014 (nicht-vorbehandelte Patienten) und 1007 (vorbehandelte Patienten) Studien sowie mit den publizierten unerwünschten Ereignissen unter Paclitaxel oder Pemetrexed jeweils in Kombination mit Platin (nicht-vorbehandelte Patienten). Die mediane Behandlungsdauer für Patienten unter Dabrafenib-Trametinib-

Endpunktkategorie Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib	Chemotherapie	Ausmaß des Zusatznutzens
Kombinationstherapie (Spanne: 8,2 Monate bis 10,2 Monate) war in allen Studien deutlich länger als unter Chemotherapie (Spanne: 3,3 Monate bis 4,5 Monate). Aufgrund der längeren Behandlungsdauer mit der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie können für diese Patienten auch mehr unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche auftreten. Daraus lässt sich eine Verzerrung zuungunsten der Dabrafenib-Trametinib-Kombination ableiten. Zudem ergibt sich eine potentielle Verzerrung zuungusten der Dabrafenib-Trametinib-Therapie durch die erweiterte Definition der SUE in der BRF113928 Studie. Zusätzliche protokoll-spezifischen SUE umfassten: • Plattenepithelkarzinome der Haut • weitere neue primäre Malignome (außer Basalzellkarzinome) • Pyrexie im Kombination mit Niereninsuffizienz, Dehydration, schwerem Schüttelfrost oder niedrigem Blutdruck • Netzhautvenenverschluss oder Ablösung des Netzhautpigmentepithels • Abbruch der Therapie wegen der Verringerung der linksventrikulären Auswurffraktion, QT-Verlängerung oder Veränderungen der Leberwerte Abkürzungen: IRC = independent review committee; KI = Konfidenzintervall; NE = nicht erreicht; NSCLC = non-small cell lung cancer, SUE = schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. [a] Cardarella et al. 2013 [b] NGM Köln 2017 [c] Ding et al. 2017 [d] Shepherd et el. 2001 [e] Gatzemeier et al. 2000			

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 0 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 4-62: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer BRAF-V600-Mutation.	Nicht quantifizierbar.

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

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.

Eine RCT für Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC und einer BRAF-V600-Mutation wurde aus den nachfolgenden Gründen nicht durchgeführt:

- Wie bereits in Modul 3 näher ausgeführt, handelt es sich beim fortgeschrittenen NSCLC mit BRAF-V600-Mutation um eine seltene Erkrankung mit sehr schlechter Prognose. Die BRAF-V600-Mutation ist bei nur 1–2% der NSCLC zu finden (36, 64). Die Seltenheit der Erkrankung führt dazu, dass nur wenige Patienten für ein Screening in Frage kommen; von 100 Patienten, die für die Studie voruntersucht und auf eine BRAF-V600-Mutation untersucht werden, erfüllt schätzungsweise ein Patient die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie.

- Problematisch ist ebenfalls die derzeit hierarchische Testung. Gemäß Leitlinienempfehlungen werden die Patienten zunächst auf das Vorliegen einer EGFR-

oder ALK-Mutation getestet. Erst bei negativen Tests für diese Mutationen werden gegebenenfalls, sofern noch Tumormaterial zur Verfügung steht, weitere Testungen (z.B. auf das Vorliegen einer BRAF-Mutation) durchgeführt. Bedingt durch diese Testhierarchie kommt es zu einer zeitlichen Verzögerung von einigen Wochen, bis die Ergebnisse des BRAF-Tests vorliegen und damit zu einer entsprechenden Verzögerung des Therapiebeginns. Insbesondere für eine Patientenpopulation mit sehr schlechter Prognose (19, 73-75), die noch nicht vorbehandelt sind, kommt aufgrund dieser zeitlichen Verzögerung eine Studienteilnahme meist nicht mehr in Frage. Stattdessen wird zeitnah eine Behandlung gemäß aktuellen Therapiestandards begonnen. Dies erschwert die Rekrutierung, insbesondere von Erstlinienpatienten, zusätzlich.

- Das Gleichgewicht, in dem sich Interventionsarm und Kontrollarm einer RCT befinden sollten, bestand bereits nach der Publikation der ersten Ergebnisse der Wirksamkeit der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie beim BRAF-V600-mutierten NSCLC auf dem jährlichen Kongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) im Jahr 2016 nicht mehr. Hier zeigten sich erste Hinweise auf die Überlegenheit der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie bei 52 vorbehandelten Patienten, die eine ORR von 63% und ein medianes PFS von 9,7 Monaten aufwiesen (76). Unter diesen Voraussetzungen sinkt die Bereitschaft zur Teilnahme an einer randomisierten Studie bei Prüfarzt und Patient, da davon ausgegangen werden kann, dass die Patienten im Kontrollarm wesentlich schlechter gestellt wären.

- Für die BRF113928-Studie wurden Patienten in 69 Studienzentren weltweit voruntersucht, dennoch wurde ein Rekrutierungszeitraum von vier Jahren benötigt, um genug Patienten für die nicht-randomisierte, nicht-vergleichende Studie einzuschließen.

- Novartis führte zwei beispielhafte Fallzahlschätzungen für eine RCT mit der Software East 6.3 durch. Die erste Schätzung basierte auf den Ergebnissen für das mediane Gesamtüberleben der Kohorte C (Dabrafenib-Trametinib-Therapie als Interventionsarm) und der Kohorte A (Dabrafenib-Monotherapie als Kontrollarm) durch. Es wurden die folgenden Annahmen getroffen:

    - Exponentialverteilung der Überlebenskurve
    - HR = 0,75 (was den Unterschied im medianen OS der beiden Gruppen reflektiert: 24 Monate vs. 18 Monate)
    - 1:1 Randomisierung

- Fehler 1. Art = 2,5% (Signifikanzniveau $\alpha = 0,025$)
- Fehler 2. Art = 20% (Teststärke 80%)
- Rekrutierungsrate: 1,2 Patienten pro Monat

Dabei zeigte sich, dass insgesamt 380 Ereignisse (Todesfälle) benötigt werden um einen entsprechend definierten Gruppenunterschied (HR = 0,75) bei einer Teststärke von 80% zu erkennen. Dafür ist ein Einschluss von 400 Patienten (200 Patienten je Studienarm) notwendig, was unter Berücksichtigung der Rekrutierungsrate von 1,2 Patienten pro Monat zu einer Gesamtstudiendauer von 354 Monaten (29,5 Jahren) führen würde.

Die zweite Schätzung basierte auf den Ergebnissen für das mediane Überleben der Kohorte C sowie einer Annahme für das mediane Überleben unter Chemotherapie von 12 Monaten. Es wurden dieselben Annahmen hinsichtlich der Verteilung der Überlebensfunktion, der Randomisierung, des Signifikanzniveaus, der Teststärke sowie der Randomisierungsrate wie für die erste Schätzung getroffen, allerdings wurde mit einem alternativen HR von 0,5 gerechnet (was den Unterschied im medianen OS der beiden Gruppen reflektiert: 24 Monate vs. 12 Monate). Basierend auf diesen Annahmen zeigte sich, dass insgesamt 66 Ereignisse (Todesfälle) für einen entsprechend definierten Gruppenunterschied (HR = 0,5) benötigt werden. Dafür ist ein Einschluss von 80 Patienten (40 Patienten je Studienarm) notwendig, was zu einer Gesamtstudiendauer von 85 Monaten führen würde (etwa 7,1 Jahren).

Die Durchführung einer RCT über einen derart langen Studienzeitraum zwischen 7 und 30 Jahren, in einer Indikation, deren Zielpopulation eine Überlebenszeit von maximal einem Jahr aufweist, ist als ethisch äußerst fragwürdig anzusehen. Zudem die Wirksamkeit und Sicherheit der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie bei Patienten mit BRAF-V600-mutierten Tumoren bereits durch die Studien für das maligne Melanom eindrücklich belegt worden ist (77-80).

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[21], Molenberghs 2010[22]). 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[23]) 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[24]) 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

[21] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[22] *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.*
[23] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[24] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

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

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

BRF113928 Studie

Studienberichte:

- The GlaxoSmithKline group of companies. Clinical Study Report. 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. Effective Date: 31-AUG-2016.

- Novartis Pharma GmbH. First Interpretable Results (FIR). Primary analysis for Combination 1st Line Patients plus Updated Efficacy results for Combination 2nd Line Patients. Release date: 6-Dec-2016

- Novartis Pharma GmbH. 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. Zusatzanalysen. 2017.

Registereinträge:

- ClinicalTrials.gov: NCT01336634.

- EU Clinical Trials Register - EudraCT Number: 2011-001161-41.

- ICTRP Search Portal: EU-CTR 2011-001161-41.

- ICTRP Search Portal: NCT01336634.

- PharmNetBund: EudraCT Number 2011-001161-41

Publikationen:

- Planchard D, Besse B, Groen HJ, Souquet PJ, Quoix E, Baik CS, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016;17(7):984-93.

Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- Netzwerk Genomische Medizin (NGM) Köln. Auswertung einer Register-Analyse von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600E-Mutation. April 2017

- Cardarella S, Ogino A, Nishino M, Butaney M, Shen J, Lydon C, et al. Clinical, pathologic, and biologic features associated with BRAF mutations in non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res. 2013;19(16):4532-40.

- Ding X, Zhang Z, Jiang T, Li X, Zhao C, Su B, et al. Clinicopathologic characteristics and outcomes of Chinese patients with non-small-cell lung cancer and BRAF mutation. Cancer Med. 2017.

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. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-204. Datum des Gesprächs: 02. März 2017.

2. Fossella FV. Docetaxel in second-line treatment of non-small-cell lung cancer. Clinical lung cancer. 2002;3 Suppl 2:S23-8.

3. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. J Clin Oncol. 2000;18:2095-103.

4. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Tafinlar. Stand: März 2017.

5. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Mekinist. Stand: März 2017.

6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert am 20. Oktober 2016 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 19.01.2017 B3 in Kraft getreten am 20. Januar 2017. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1331/VerfO_2016-10-20_iK-2017-01-20.pdf.

7. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association : JMLA. 2006;94(4):451-5.

8. Novartis Pharma GmbH. First Interpretable Results (FIR). Primary analysis for Combination 1st Line Patients plus Updated Efficacy results for Combination 2nd Line Patients. Release date: 6-Dec-2016.

9. The GlaxoSmithKline group of companies. Clinical Study Report. 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. Effective Date: 31-AUG-2016.

10. Novartis Pharma GmbH. 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. Zusatzanalysen. 2017.

11. Planchard D, Besse B, Groen HJ, Souquet PJ, Quoix E, Baik CS, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016;17(7):984-93.

12. Netzwerk Genomische Medizin (NGM) Köln. Auswertung einer Register-Analyse von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600E-Mutation. April 2017.

13. Cardarella S, Ogino A, Nishino M, Butaney M, Shen J, Lydon C, et al. Clinical, pathologic, and biologic features associated with BRAF mutations in non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res. 2013;19(16):4532-40.

14. Ding X, Zhang Z, Jiang T, Li X, Zhao C, Su B, et al. Clinicopathologic characteristics and outcomes of Chinese patients with non-small-cell lung cancer and BRAF mutation. Cancer Med. 2017.

15. 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.

16. 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.

17. 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;45:228-47.

18. Korn EL, Freidlin B, Abrams JS. Overall survival as the outcome for randomized clinical trials with effective subsequent therapies. J Clin Oncol. 2011;29(17):2439-42.

19. Aidelsburger P, Wasem J. Kosten-Nutzen-Bewertungen von onkologischen Therapien. Gutachten für die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. 2008.

20. Blumenthal GM, Karuri SW, Zhang H, Zhang L, Khozin S, Kazandjian D, et al. Overall response rate, progression-free survival, and overall survival with targeted and standard therapies in advanced non-small-cell lung cancer: US Food and Drug Administration trial-level and patient-level analyses. J Clin Oncol. 2015;33(9):1008-14.

21. Chakravarty A, Sridhara R. Use of progression-free survival as a surrogate marker in oncology trials: some regulatory issues. Stat Methods Med Res. 2008;17(5):515-8.

22. Soria JC, Massard C, Le Chevalier T. Should progression-free survival be the primary measure of efficacy for advanced NSCLC therapy? Ann Oncol. 2010;21(12):2324-32.

23. De Marinis F, Pereira JR, Fossella F, Perry MC, Reck M, Salzberg M, et al. Lung Cancer Symptom Scale outcomes in relation to standard efficacy measures: an analysis of the phase III study of pemetrexed versus docetaxel in advanced non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2008;3:30-6.

24. Griebsch I, Palmer M, Fayers PM, Ellis S. Is progression-free survival associated with a better health-related quality of life in patients with lung cancer? Evidence from two randomised trials with afatinib. BMJ Open. 2014;4:e005762.

25. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, Branscheid D, Flentje M, Griesinger F, et al. [Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer]. Pneumologie. 2010;64 Suppl 2:e1-164.

26. Owen S, Souhami L. The management of brain metastases in non-small cell lung cancer. Front Oncol. 2014;4:248.

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

28. Herschbach P, Keller M, Knight L, Brandl T, Huber B, Henrich G, et al. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. Br J Cancer. 2004;91(3):504-11.

29. Pilz LR, Manegold C, Schmid-Bindert G. Statistical considerations and endpoints for clinical lung cancer studies: Can progression free survival (PFS) substitute overall

survival (OS) as a valid endpoint in clinical trials for advanced non-small-cell lung cancer? Transl Lung Cancer Res. 2012;1(1):26-35.

30. Bridges JF, Mohamed AF, Finnern HW, Woehl A, Hauber AB. Patients' preferences for treatment outcomes for advanced non-small cell lung cancer: a conjoint analysis. Lung Cancer. 2012;77:224-31.

31. Muhlbacher AC, Bethge S. Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. Eur J Health Econ. 2015;16(6):657-70.

32. Stone AM, Bushnell W, Denne J, Sargent DJ, Amit O, Chen C, et al. Research outcomes and recommendations for the assessment of progression in cancer clinical trials from a PhRMA working group. Eur J Cancer. 2011;47(12):1763-71.

33. 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.

34. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. The oncologist. 2008;13 Suppl 2:19-21.

35. Paesmans M, Sculier JP, Libert P, Bureau G, Dabouis G, Thiriaux J, et al. Response to chemotherapy has predictive value for further survival of patients with advanced non-small cell lung cancer: 10 years experience of the European Lung Cancer Working Party. Eur J Cancer. 1997;33:2326-32.

36. Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, Debieuvre D, Mosser J, Lena H, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). Lancet. 2016;387(10026):1415-26.

37. ClinicalTrials.gov - NCT01336634. Study of Selective BRAF Kinase Inhibitor Dabrafenib Monotherapy Twice Daily and in Combination With Dabrafenib Twice Daily and Trametinib Once Daily in Combination Therapy in Subjects With BRAF V600E Mutation Positive Metastatic (Stage IV) Non-small Cell Lung Cancer.Available from: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01336634; Zugriff am 16.01.2017.

38. EU Clinical Trials Register - EudraCT Number: 2011-001161-41 Studienprotokoll. 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 Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-001161-41/DE; Zugriff am 16.01.2017.

39. EU Clinical Trials Register - EudraCT Number: 2011-001161-41 Studienergebnisse. 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 Available from:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-001161-41/results; Zugriff am 16.01.2017. .

40. ICTRP Search Portal. EU-CTR 2011-001161-41. A study to test a new drug for treating non-small cell lung cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001161-41-DE; Zugriff am 16.01.2017.

41. ICTRP Search Portal. EU-CTR 2011-001161-41. A study to test a new drug for treating non-small cell lung cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001161-41-ES; Zugriff am 16.01.2017.

42. ICTRP Search Portal. EU-CTR 2011-001161-41. A study to test a new drug for treating non-small cell lung cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001161-41-NL; Zugriff am 16.01.2017.

43. ICTRP Search Portal. EU-CTR 2011-001161-41. A study to test a new drug for treating non-small cell lung cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001161-41-GB; Zugriff am 16.01.2017.

44. ICTRP Search Portal. NCT01336634. Study of Selective BRAF Kinase Inhibitor Dabrafenib Monotherapy Twice Daily and in Combination With Dabrafenib Twice Daily and Trametinib Once Daily in Combination Therapy in Subjects With BRAF V600E Mutation Positive Metastatic (Stage IV) Non-small Cell Lung Cancer. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01336634; Zugriff am 16.01.2017.

45. PharmNetBund. 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. https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments#__DEFANCHOR__; Zugriff am 16.01.2017.

46. Wittekind C BJ. TNM-System 2010 Änderungen in der neuen 7. Auflage der TNM-Klassifikation maligner Tumoren. Onkologe. 2010;16.

47. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. J Thorac Oncol. 2007;2:706-14.

48. Soo RA, Kawaguchi T, Loh M, Ou SH, Shieh MP, Cho BC, et al. Differences in outcome and toxicity between Asian and caucasian patients with lung cancer treated with systemic therapy. Future oncology (London, England). 2012;8(4):451-62.

49. Soo RA, Loh M, Mok TS, Ou SH, Cho BC, Yeo WL, et al. Ethnic differences in survival outcome in patients with advanced stage non-small cell lung cancer: results of a meta-analysis of randomized controlled trials. J Thorac Oncol. 2011;6(6):1030-8.

50. Ou SH, Ziogas A, Zell JA. Asian ethnicity is a favorable prognostic factor for overall survival in non-small cell lung cancer (NSCLC) and is independent of smoking status. J Thorac Oncol. 2009;4(9):1083-93.

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 - Nintedanib. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2262/2015-06-18_AM-RL-XII_Nintedanib_2015-01-01-D-147_BAnz.pdf. 2015 Jun 18.

52. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Alimta. Stand: Februar 2016.

53. Onkovis. Paclitaxel onkovis, 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: 10/2015. .

54. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2008;26(21):3543-51.

55. Shepherd FA, Dancey J, Arnold A, Neville A, Rusthoven J, Johnson RD, et al. Phase II study of pemetrexed disodium, a multitargeted antifolate, and cisplatin as first-line therapy in patients with advanced nonsmall cell lung carcinoma: a study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Cancer. 2001;92(3):595-600.

56. Gatzemeier U, von Pawel J, Gottfried M, ten Velde GP, Mattson K, de Marinis F, et al. Phase III comparative study of high-dose cisplatin versus a combination of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2000;18(19):3390-9.

57. Giaccone G, Splinter TA, Debruyne C, Kho GS, Lianes P, van Zandwijk N, et al. Randomized study of paclitaxel-cisplatin versus cisplatin-teniposide in patients with advanced non-small-cell lung cancer. The European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. J Clin Oncol. 1998;16(6):2133-41.

58. Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Crizotinib. Modul 4 A. Behandlung des nicht-vorbehandelten ALK-positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei Erwachsenen. Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Stand: 18.12.2015.

59. Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Crizotinib. Modul 4 A. Behandlung des vorbehandelten Anaplastische Lymphom-Kinase (ALK)-

positiven fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen. Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Stand: 27.06.2016.

60. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-Small Cell Lung Cancer. Version 4.2017. 18. Januar 2017. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf; Zugriff am 01.03.2017.

61. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2006;355(24):2542-50.

62. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2002;346(2):92-8.

63. Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, Makhson AM, Vynnychenko I, Okamoto I, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial. J Clin Oncol. 2012;30(17):2055-62.

64. Caparica R, de Castro G, Jr., Gil-Bazo I, Caglevic C, Calogero R, Giallombardo M, et al. BRAF mutations in non-small cell lung cancer: has finally Janus opened the door? Crit Rev Oncol Hematol. 2016.

65. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol. 2004;22:1589-97.

66. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. J Clin Oncol. 2000;18:2354-62.

67. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015;373(17):1627-39.

68. Reck M, Kaiser R, Mellemgaard A, Douillard JY, Orlov S, Krzakowski M, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2014;15(2):143-55.

69. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhash K, Syrigos KN, Goksel T, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment

of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet. 2014;384(9944):665-73.

70. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet. 2016;387(10027):1540-50.

71. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. Lancet. 2016;387(10030):1837-46.

72. Herbst RS, Sun Y, Eberhardt WE, Germonpre P, Saijo N, Zhou C, et al. Vandetanib plus docetaxel versus docetaxel as second-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer (ZODIAC): a double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2010;11(7):619-26.

73. Mandrekar SJ, Qi Y, Hillman SL, Allen Ziegler KL, Reuter NF, Rowland KM, Jr., et al. Endpoints in phase II trials for advanced non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2010;5(1):3-9.

74. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2011/2012. Verfügbar unter: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf;jsessionid=4908C584B010FE5465A963CA4B37AFB7.2_cid372?__blob=publicationFile. 2015.

75. Tumorregister München. Tumorstatistik. ICD-10 C33, C34: Nicht-kleinzell. BC. Survival. Verfügbar unter: http://www.tumorregister-muenchen.de/facts/surv/sC34n_G-ICD-10-C33-C34-Nicht-kleinzell.-BC-Survival.pdf. 2016 Sept 22.

76. Planchard D, Besse B, Groen HJM, Souquet PJ, Quoix EA, Baik CS, Barlesi F, Kim TM, Mazieres J, Novello S, Rigas JR, Upalawanna A, D'amelio AM, Zhang P, Mookerjee B, Johnson BE. An open-label phase II trial of dabrafenib (D) in combination with trametinib (T) in patients (pts) with previously treated BRAF V600E–mutant advanced non-small cell lung cancer (NSCLC; BRF113928). J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 107).

77. Long GV, Weber JS, Infante JR, Kim KB, Daud A, Gonzalez R, et al. Overall Survival and Durable Responses in Patients With BRAF V600-Mutant Metastatic Melanoma Receiving Dabrafenib Combined With Trametinib. J Clin Oncol. 2016;34(8):871-8.

78. 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. 2014;372(1):30-9.

79. Grob JJ, Amonkar MM, Karaszewska B, Schachter J, Dummer R, Mackiewicz A, et al. Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial. Lancet Oncol. 2015;16(13):1389-98.

80. 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.

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[25]] – 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

[25] 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

Tabelle 4-63 Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE.

Datenbank Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)
Suchoberfläche Ovid
Datum der Suche 13.03.2017
Zeitsegment 1946 to Present

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"/	41586
2	(nsclc or nsclcs).ti,ab.	30894
3	(non small cell* or nonsmall cell*).ti,ab.	49546
4	or/1-3	58886
5	exp clinical trial/	793724
6	exp clinical study/	827284
7	(study* or studie* or trial*).ti,ab.	9101469
8	(random* or placebo*).ti,ab.	1001020
9	or/5-8	9430798
10	(braf* or "b raf" or b-raf*).mp.	11431
11	"v raf murine sarcoma viral oncogene homolog* B*".mp.	239
12	exp Proto-Oncogene Proteins B-raf/	6095
13	or/10-12	11441
14	and/4,9,13	225

Tabelle 4-64 Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE.

Datenbank EMBASE
Suchoberfläche Ovid
Datum der Suche 13.03.2017
Zeitsegment 1974 to 2017 March 10

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp "lung non small cell cancer"/	49780
2	(nsclc or nsclcs).ti,ab.	51902
3	(non small cell* or nonsmall cell*).ti,ab.	72648
4	or/1-3	104090

Datenbank	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	13.03.2017
Zeitsegment	1974 to 2017 March 10

#	Suchbegriffe	Ergebnis
5	exp clinical trial/	1335867
6	exp clinical study/	8281414
7	(study* or studie* or trial*).ti,ab.	11210491
8	(random* or placebo*).ti,ab.	1279186
9	or/5-8	15535932
10	(braf* or "b raf" or b-raf*).mp.	24250
11	"v raf murine sarcoma viral oncogene homolog* B*".mp.	270
12	exp B Raf kinase/	12798
13	or/10-12	24259
14	and/4,9,13	1361

Tabelle 4-65 Bibliographische Literaturrecherche in COCHRANE Central Register of Controlled Trials.

Datenbank	COCHRANE Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	13.03.2017
Zeitsegment	February 2017

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp carcinoma, non-small-cell lung/	2270
2	(nsclc or nsclcs).ti,ab.	4091
3	(non small cell* or nonsmall cell*).ti,ab.	5436
4	or/1-3	6067
5	exp clinical trial/	124
6	exp clinical trials as topic/	41157
7	(study* or studie* or trial*).ti,ab.	730759
8	(random* or placebo*).ti,ab.	582883
9	or/5-8	or/5-8
10	(braf* or "b raf" or b-raf*).mp.	471

Datenbank	COCHRANE Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	13.03.2017	
Zeitsegment	February 2017	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
11	"v raf murine sarcoma viral oncogene homolog* B*".mp.	0
12	exp Proto-Oncogene Proteins B-raf/	79
13	or/10-12	471
14	and/4,9,13	19

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

Analog zu Anhang 4-A1.

Tabelle 4-66 Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE.

Datenbank	Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	13.03.2017
Zeitsegment	1946 to Present

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"/	41586
2	(nsclc or nsclcs).ti,ab.	30894
3	(non small cell* or nonsmall cell*).ti,ab.	49546
4	or/1-3	58886
5	exp clinical trial/	793724
6	exp clinical study/	827284
7	(study* or studie* or trial*).ti,ab.	9101469
8	(random* or placebo*).ti,ab.	1001020
9	or/5-8	9430798
10	(braf* or "b raf" or b-raf*).mp.	11431
11	"v raf murine sarcoma viral oncogene homolog* B*".mp.	239
12	exp Proto-Oncogene Proteins B-raf/	6095
13	or/10-12	11441
14	and/4,9,13	225

Tabelle 4-67 Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE.

Datenbank	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	13.03.2017
Zeitsegment	1974 to 2017 March 10

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp "lung non small cell cancer"/	49780
2	(nsclc or nsclcs).ti,ab.	51902
3	(non small cell* or nonsmall cell*).ti,ab.	72648
4	or/1-3	104090
5	exp clinical trial/	1335867
6	exp clinical study/	8281414
7	(study* or studie* or trial*).ti,ab.	11210491
8	(random* or placebo*).ti,ab.	1279186
9	or/5-8	15535932
10	(braf* or "b raf" or b-raf*).mp.	24250
11	"v raf murine sarcoma viral oncogene homolog* B*".mp.	270
12	exp B Raf kinase/	12798
13	or/10-12	24259
14	and/4,9,13	1361

Tabelle 4-68 Bibliographische Literaturrecherche in COCHRANE Central Register of Controlled Trials.

Datenbank COCHRANE Central Register of Controlled Trials Suchoberfläche Ovid Datum der Suche 13.03.2017 Zeitsegment February 2017		
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp carcinoma, non-small-cell lung/	2270
2	(nsclc or nsclcs).ti,ab.	4091
3	(non small cell* or nonsmall cell*).ti,ab.	5436
4	or/1-3	6067
5	exp clinical trial/	124
6	exp clinical trials as topic/	41157
7	(study* or studie* or trial*).ti,ab.	730759
8	(random* or placebo*).ti,ab.	582883
9	or/5-8	or/5-8
10	(braf* or "b raf" or b-raf*).mp.	471
11	"v raf murine sarcoma viral oncogene homolog* B*".mp.	0
12	exp Proto-Oncogene Proteins B-raf/	79
13	or/10-12	471
14	and/4,9,13	19

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 4-69 Suche im Studienregister ClinicalTrials.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	13.03.2017
Suchstrategie	Search Terms = (non small cell OR nonsmall cell OR nsclc OR nsclcs OR lung OR pulmonary OR bronchial) AND (braf OR b raf OR b-raf OR raf murine sarcoma OR Murine Sarcoma Viral Oncogene)
Treffer	79

Tabelle 4-70 Suche im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR)

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	13.03.2017
Suchstrategie	Search Terms= (("non small cell" OR "nonsmall cell" OR nsclc OR nsclcs OR lung OR pulmonary OR bronchial) AND braf) OR (("non small cell" OR "nonsmall cell" OR nsclc OR nsclcs OR lung OR pulmonary OR bronchial) AND "b raf") OR (("non small cell" OR "nonsmall cell" OR nsclc OR nsclcs OR lung OR pulmonary OR bronchial) AND "raf murine sarcoma") OR (("non small cell" OR "nonsmall cell" OR nsclc OR nsclcs OR lung OR pulmonary OR bronchial) AND "Murine Sarcoma Viral Oncogene")
Treffer	22

Tabelle 4-71 Suche im Studienregister International Clincal Trials Registry Platform (ICTRP)

Studienregister	International Clincal Trials Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse	http://www.who.int/trialsearch
Datum der Suche	13.03.2017
Suchstrategie	Search Terms= non small cell AND braf OR non small cell AND b raf OR non small cell AND b-raf OR non small cell AND Murine Sarcoma Viral Oncogene OR non small cell AND raf murine sarcoma OR non-small cell AND braf OR non-small cell AND b raf OR non-small cell AND b-raf OR non-small cell AND Murine Sarcoma Viral Oncogene OR non-small cell AND raf murine sarcoma OR nonsmall cell AND braf OR nonsmall cell AND b raf OR nonsmall cell AND b-raf OR nonsmall cell AND Murine Sarcoma Viral Oncogene OR nonsmall cell AND raf murine sarcoma OR nsclc AND braf OR nsclc AND b raf OR nsclc AND b-raf OR nsclc AND Murine Sarcoma Viral Oncogene OR nsclc AND raf murine sarcoma OR nsclcs AND braf OR nsclcs AND b raf OR nsclcs AND b-raf OR nsclcs AND Murine Sarcoma Viral Oncogene OR nsclcs AND raf murine sarcoma OR lung AND braf OR lung AND b raf OR lung AND b-raf OR lung AND Murine Sarcoma Viral Oncogene OR lung AND raf murine sarcoma OR pulmonary AND braf OR pulmonary AND b raf OR pulmonary AND b-raf OR pulmonary AND Murine Sarcoma Viral Oncogene OR pulmonary AND raf murine sarcoma OR bronchial AND braf OR bronchial AND b raf OR bronchial AND b-raf OR bronchial AND Murine Sarcoma Viral Oncogene OR bronchial AND raf murine sarcoma
Treffer	32 records for 18 trials found

Tabelle 4-72 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	13.03.2017
Suchstrategie	Suche nach: braf ODER b-raf Im Feld: Textfelder
Treffer	57

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

Analog zu Anhang 4-B1.

Tabelle 4-73 Suche im Studienregister ClinicalTrials.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	13.03.2017
Suchstrategie	Search Terms = (non small cell OR nonsmall cell OR nsclc OR nsclcs OR lung OR pulmonary OR bronchial) AND (braf OR b raf OR b-raf OR raf murine sarcoma OR Murine Sarcoma Viral Oncogene)
Treffer	79

Tabelle 4-74 Suche im Studienregister EU Clinical Trials Register (EU-CTR)

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	13.03.2017
Suchstrategie	Search Terms= (("non small cell" OR "nonsmall cell" OR nsclc OR nsclcs OR lung OR pulmonary OR bronchial) AND braf) OR (("non small cell" OR "nonsmall cell" OR nsclc OR nsclcs OR lung OR pulmonary OR bronchial) AND "b raf") OR (("non small cell" OR "nonsmall cell" OR nsclc OR nsclcs OR lung OR pulmonary OR bronchial) AND "raf murine sarcoma") OR (("non small cell" OR "nonsmall cell" OR nsclc OR nsclcs OR lung OR pulmonary OR bronchial) AND "Murine Sarcoma Viral Oncogene")
Treffer	22

Tabelle 4-75 Suche im Studienregister International Clincal Trials Registry Platform (ICTRP)

Studienregister	International Clincal Trials Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse	http://www.who.int/trialsearch
Datum der Suche	13.03.2017
Suchstrategie	Search Terms= non small cell AND braf OR non small cell AND b raf OR non small cell AND b-raf OR non small cell AND Murine Sarcoma Viral Oncogene OR non small cell AND raf murine sarcoma OR non-small cell AND braf OR non-small cell AND b raf OR non-small cell AND b-raf OR non-small cell AND Murine Sarcoma Viral Oncogene OR non-small cell AND raf murine sarcoma OR nonsmall cell AND braf OR nonsmall cell AND b raf OR nonsmall cell AND b-raf OR nonsmall cell AND Murine Sarcoma Viral Oncogene OR nonsmall cell AND raf murine sarcoma OR nsclc AND braf OR nsclc AND b raf OR nsclc AND b-raf OR nsclc AND Murine Sarcoma Viral Oncogene OR nsclc AND raf murine sarcoma OR nsclcs AND braf OR nsclcs AND b raf OR nsclcs AND b-raf OR nsclcs AND Murine Sarcoma Viral Oncogene OR nsclcs AND raf murine sarcoma OR lung AND braf OR lung AND b raf OR lung AND b-raf OR lung AND Murine Sarcoma Viral Oncogene OR lung AND raf murine sarcoma OR pulmonary AND braf OR pulmonary AND b raf OR pulmonary AND b-raf OR pulmonary AND Murine Sarcoma Viral Oncogene OR pulmonary AND raf murine sarcoma OR bronchial AND braf OR bronchial AND b raf OR bronchial AND b-raf OR bronchial AND Murine Sarcoma Viral Oncogene OR bronchial AND raf murine sarcoma
Treffer	32 records for 18 trials found

Tabelle 4-76 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	13.03.2017
Suchstrategie	Suche nach: braf ODER b-raf Im Feld: Textfelder
Treffer	57

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

Nummer	Zitat	Ausschlussgrund
01	Saito M., Takenoshita S., Kohno T. Advances in targeted therapy and immunotherapy for treatment of lung cancer. Annals of Cancer Research and Therapy. 24 (1) (pp 1-6), 2016.	A2
02	Okimoto R.A., Bivona T.G. Tracking down response and resistance to TRK inhibitors.Cancer Discovery. 6 (1) (pp 14-16), 2016.	A2
03	Anonymous. Dabrafenib Active in Rare NSCLC Subtype. Cancer Discovery. 6(7):OF4, 2016 Jul.	A2
04	Steuer C.E., Behera M., Berry L., Kim S., Rossi M., Sica G., Owonikoko T.K., Johnson B.E., Kris M.G., Bunn P.A., Khuri F.R., Garon E.B., Ramalingam S.S. Role of race in oncogenic driver prevalence and outcomes in lung adenocarcinoma: Results from the Lung Cancer Mutation Consortium. Cancer. 122 (5) (pp 766-772), 2016.	E2 nicht erfüllt.
05	Zheng D., Wang R., Pan Y., Zheng S., Zhang Y., Li H., Cheng C., Gong R., Li Y., Shen X., Hu H., Cai D., Cheng X., Sun Y., Chen H. Prevalence and Clinicopathological Characteristics of BRAF Mutations in Chinese Patients with Lung Adenocarcinoma. Annals of Surgical Oncology. 22 (pp 1284-1291), 2015.	E2 nicht erfüllt.
06	Macaulay V.M., Middleton M.R., Eckhardt S.G., Rudin C.M., Juergens R.A., Gedrich R., Gogov S., McCarthy S., Poondru S., Stephens A.W., Gadgeel S.M. Phase I dose-escalation study of linsitinib (OSI-906) and erlotinib in patients with advanced solid tumors. Clinical Cancer Research. 22 (12) (pp 2897-2907), 2016.	E2 nicht erfüllt.
07	Myall N.J., Neal J.W., Cho-Phan C.D., Zhou L.Y., Stehr H., Zhou L., Diehn M., Wakelee H.A. Long-Term Survival of a Patient with Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring a V600E Mutation in the BRAF Oncogene. Clinical Lung Cancer. 17 (2) (pp e17-e21), 2016.	A2
08	Bernabe R., Patrao A., Carter L., Blackhall F., Dean E. Selumetinib in the treatment of non-small-cell lung cancer. Future Oncology. 12 (22) (pp 2545-2560), 2016.	E2 nicht erfüllt.
09	Gomes J.R., Schmerling R.A., Haddad C.K., Racy D.J., Ferrigno R., Gil E., Zanuncio P., Buzaid A.C. Analysis of the Abscopal Effect With Anti-PD1 Therapy in Patients With Metastatic Solid Tumors. Journal of Immunotherapy. 39 (9) (pp 367-372), 2016.	E2 nicht erfüllt.
10	Cruikshank R., Hughes B. Other novel molecular targets in non-small cell lung cancer: It's not all about EGFR. Cancer Forum. 37 (2) (no pagination), 2013.	A2
11	Janku F., Huang H.J., Claes B., Falchook G.S., Fu S., Hong D., Ramzanali N.M., Nitti G., Cabrilo G., Tsimberidou A.M., Naing A., Piha-Paul S.A., Wheler J.J., Karp D.D., Holley V.R., Zinner R.G., Subbiah V., Luthra R., Kopetz S., Overman M.J., Kee B.K., Patel S., Devogelaere B., Sablon E., Maertens G., Mills G.B., Kurzrock R., Meric-Bernstam F. BRAF Mutation testing in cell-free DNA from the plasma of patients with advanced cancers using a rapid, automated molecular diagnostics system. Molecular Cancer Therapeutics. 15 (6) (pp 1397-1404), 2016.	E2 nicht erfüllt.
12	Kaderbhai C.G., Boidot R., Beltjens F., Chevrier S., Arnould L., Favier L., Lagrange A., Coudert B., Ghiringhelli F. Use of dedicated gene panel sequencing using next generation sequencing to improve the personalized	E2 nicht erfüllt.

Nummer	Zitat	Ausschlussgrund
	care of lung cancer. Oncotarget. 7 (17) (pp 24860-24870), 2016.	
13	Warth A., Endris V., Stenzinger A., Penzel R., Harms A., Duell T., Abdollahi A., Lindner M., Schirmacher P., Muley T., Dienemann H., Fink L., Morresi-Hauf A., Pfarr N., Weichert W. Genetic changes of non-small cell lung cancer under neo-adjuvant therapy. Oncotarget. 7 (20) (pp 29761-29769), 2016.	E2 nicht erfüllt.
14	Lim S.M., Kim H.R., Cho E.K., Min Y.J., Ahn J.S., Ahn M.-J., Park K., Cho B.C., Lee J.-H., Jeong H.C., Kim E.K., Kim J.-H. Targeted sequencing identifies genetic alterations that confer Primary resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitor (Korean Lung Cancer Consortium). Oncotarget. 7 (24) (pp 36311-36320), 2016.	E2 nicht erfüllt.
15	Alexander W. The checkpoint immunotherapy revolution: What started as a trickle has become a flood, despite some daunting adverse effects, new drugs, indications, and combinations continue to emerge. P and T. 41 (3) (pp 185-191), 2016.	A2
16	Okimoto R.A., Lin L., Olivas V., Chan E., Markegard E., Rymar A., Neel D., Chen X., Hemmati G., Bollag G., Bivona T.G. Preclinical efficacy of a RAF inhibitor that evades paradoxical MAPK pathway activation in protein kinase BRAF-mutant lung cancer. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 113 (47) (pp 13456-13461), 2016.	A3
17	Saif Ur Rehman S., Ramalingam S.S. Metastatic Lung Cancer: Emerging Therapeutic Strategies. Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine. 37 (5) (pp 736-749), 2016.	A2
18	Fournier C., Greillier L., Fina F., Secq V., Nanni-Metellus I., Loundou A., Garcia S., Ouafik L., Tomasini P., Barlesi F. Oncogenic drivers in daily practice improve overall survival in patients with lung adenocarcinoma. Benefice a l'evaluation moleculaire en routine pour les cancers bronchiques metastatiques. Revue des Maladies Respiratoires. 33 (9) (pp 751-756), 2016.	A4
19	Barlesi F., Mazieres J., Merlio J.-P., Debieuvre D., Mosser J., Lena H., Ouafik L'., Besse B., Rouquette I., Westeel V., Escande F., Monnet I., Lemoine A., Veillon R., Blons H., Audigier-Valette C., Bringuier P.-P., Lamy R., Beau-Faller M., Pujol J.-L., Sabourin J.-C., Penault-Llorca F., Denis M.G., Lantuejoul S., Morin F., Tran Q., Missy P., Langlais A., Milleron B., Cadranel J., Soria J.-C., Zalcman G. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: Results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). The Lancet. 387 (10026) (pp 1415-1426), 2016.	E2 nicht erfüllt.
20	Rolfo C., Caparica R. B-RAF mutation in non-small cell lung cancer: The sleeping beauty is waking up. Translational Lung Cancer Research. 5 (4) (pp 367-369), 2016.	A2
21	Anonymous. BRAF V600 is targetable in some nonmelanoma cancers. Cancer Discovery. 5 (10) (pp 1016), 2015.	A2
22	Johnson B.E. Emerging gene mutation targets in lung cancer. Clinical Advances in Hematology and Oncology. 13 (12) (pp 812-814), 2015.	A2
23	Bedard P.L., Tabernero J., Janku F., A.wainberg Z., Paz-Ares L., Vansteenkiste J., Cutsem E.V., Perez-Garcia J., Stathis A., Britten C.D., Le N., Carter K., Demanse D., Csonka D., Peters M., Zubel A., Nauwelaerts H., Sessa C. A Phase Ib dose-escalation study of the oral pan-PI3K inhibitor buparlisib (BKM120) in combination with the oral MEK1/2 inhibitor trametinib (GSK1120212) in patients with selected advanced solid tumors. Clinical Cancer Research. 21 (4) (pp 730-738), 2015.	E2 nicht erfüllt.

Nummer	Zitat	Ausschlussgrund
24	Tatematsu T., Sasaki H., Shimizu S., Hikosaka Y., Okuda K., Haneda H., Moriyama S., Yano M., Fujii Y. Intra-tumor heterogeneity of BRAF V600E mutation in lung adenocarcinomas. Experimental and Therapeutic Medicine. 9 (5) (pp 1719-1722), 2015.	E3 nicht erfüllt.
25	Lopez-Chavez A., Thomas A., Rajan A., Raffeld M., Morrow B., Kelly R., Carter C.A., Guha U., Killian K., Lau C.C., Abdullaev Z., Xi L., Pack S., Meltzer P.S., Corless C.L., Sandler A., Beadling C., Warrick A., Liewehr D.J., Steinberg S.M., Berman A., Doyle A., Szabo E., Wang Y., Giaccone G. Molecular profiling and targeted therapy for advanced thoracic malignancies a biomarker-derived, multiarm, multihistology phase ii basket trial.Journal of Clinical Oncology. 33 (9) (pp 1000-1007), 2015.	E2 nicht erfüllt.
26	Warth A., Penzel R., Lindenmaier H., Brandt R., Stenzinger A., Herpel E., Goeppert B., Thomas M., Herth F.J.F., Dienemann H., Schnabel P.A., Schirmacher P., Hoffmann H., Muley T., Weichert W. EGFR, KRAS, BRAF and ALK gene alterations in lung adenocarcinomas: Patient outcome, interplay with morphology and immunophenotype. European Respiratory Journal. 43 (3) (pp 872-883), 2014.	E2 nicht erfüllt.
27	Kris M.G., Johnson B.E., Berry L.D., Kwiatkowski D.J., Iafrate A.J., Wistuba I.I., Varella-Garcia M., Franklin W.A., Aronson S.L., Su P.-F., Shyr Y., Camidge D.R., Sequist L.V., Glisson B.S., Khuri F.R., Garon E.B., Pao W., Rudin C., Schiller J., Haura E.B., Socinski M., Shirai K., Chen H., Giaccone G., Ladanyi M., Kugler K., Minna J.D., Bunn P.A. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. JAMA - Journal of the American Medical Association. 311 (19) (pp 1998-2006), 2014.	E2 und E3 nicht erfüllt.
28	Pan Y., Li Y., Hu H., Wang L., Li H., Wang R., Ye T., Luo X., Zhang Y., Li B., Cai D., Shen L., Sun Y., Chen H. ALK, ROS1 and RET fusions in 1139 lung adenocarcinomas: A comprehensive study of common and fusion pattern-specific clinicopathologic, histologic and cytologic features. Lung Cancer. 84 (2) (pp 121-126), 2014.	E2 nicht erfüllt.
29	Hu H., Pan Y., Li Y., Wang L., Wang R., Li H., Ye T., Zhang Y., Luo X., Shao L., Sun Z., Cai D., Xu J., Lu Q., Deng Y., Shen L., Ji H., Sun Y., Chen H. Oncogenic mutations are associated with histological subtypes but do not have an independent prognostic value in lung adenocarcinoma. OncoTargets and Therapy. 7 (pp 1423-1437), 2014.	E2 nicht erfüllt.
30	Gautschi O., Milia J., Cabarrou B., Bluthgen M.-V., Besse B., Smit E.F., Wolf J., Peters S., Fruh M., Koeberle D., Oulkhouir Y., Schuler M., Curioni-Fontecedro A., Huret B., Kerjouan M., Michels S., Pall G., Rothschild S., Schmid-Bindert G., Scheffler M., Veillon R., Wannesson L., Diebold J., Zalcman G., Filleron T., Mazieres J. Targeted therapy for patients with BRAF-mutant lung cancer results from the European EURAF cohort. Journal of Thoracic Oncology. 10 (10) (pp 1451-1457), 2015.	E2 nicht erfüllt.
31	Anonymous. Nivolumab (Opdivo) for metastatic melanoma and metastatic NSCLC. Medical Letter on Drugs and Therapeutics. 57 (1470) (pp 85-87), 2015.	A2
32	Hyman D.M., Puzanov I., Subbiah V., Faris J.E., Chau I., Blay J.Y., Wolf J., Raje N.S., Diamond E.L., Hollebecque A., Gervais R., Fernandez M.E.E., Italiano A., Hofheinz R.D., Hidalgo M., Chan E., Schuler M., Lasserre S.F., Makrutzki M., Sirzen F., Veronese M.L., Tabernero J., Baselga J. Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with BRAF V600 mutations. New England Journal of Medicine. 373 (8) (pp 726-736), 2015.	E2 nicht erfüllt.
33	Ding X, Zhang Z, Jiang T, Li X, Zhao C, Su B, Zhou C. Clinicopathologic	Kein RCT

Nummer	Zitat	Ausschlussgrund
	characteristics and outcomes of Chinese patients with non-small-cell lung cancer and BRAF mutation. Cancer Medicine. , 2017 Jan 30	
34	Joshi M., Rice S.J., Liu X., Miller B., Belani C.P. Trametinib with or without Vemurafenib in braf mutated non-small cell lung cancer. PLoS ONE. 10 (2) (no pagination), 2015.	A3
35	Falconi A., Lopes G., Parker J.L. Biomarkers and receptor targeted therapies reduce clinical trial risk in Non-Small-Cell lung cancer. Journal of Thoracic Oncology. 9 (2) (pp 163-169), 2014.	E2 und E3 nicht erfüllt.
36	Chen D., Zhang L.-Q., Huang J.-F., Liu K., Chuai Z.-R., Yang Z., Wang Y.-X., Shi D.-C., Liu Q., Huang Q., Fu W.-L. BRAF mutations in patients with non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE. 9 (6) (no pagination), 2014.	E3 nicht erfüllt.
37	Li C., Hao L., Li Y., Wang S., Chen H., Zhang L., Ke B., Yin Y., Suo H., Sun B., Zhang B., Wang C. Prognostic value analysis of mutational and clinicopathological factors in non-small cell lung cancer. PLoS ONE. 9 (9) (no pagination), 2014.	E2 nicht erfüllt.
38	Laine A.M., Westover K.D., Choy H. Radiation therapy as a backbone of treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. Seminars in Oncology. 41 (1) (pp 57-68), 2014.	E2 nicht erfüllt.
39	Dogan M., Demirkazik A., Tukun A., Sak S.D., Ceyhan K., Yalcin B., Akbulut H., Icli F. The relationship between common EGFR, BRAF, KRAS mutations and prognosis in advanced stage non-small cell lung cancer with response to the treatment in Turkey. UHOD - Uluslararasi Hematoloji-Onkoloji Dergisi. 24 (1) (pp 1-10), 2014.	E2 nicht erfüllt.
40	Gainor J.F., Shaw A.T. The new kid on the block: RET in lung cancer. Cancer Discovery. 3 (6) (pp 604-606), 2013.	A2
41	Conde E., Angulo B., Izquierdo E., Paz-Ares L., Belda-Iniesta C., Hidalgo M., Lopez-Rios F. Lung adenocarcinoma in the era of targeted therapies: Histological classification, sample prioritization, and predictive biomarkers. Clinical and Translational Oncology. 15 (7) (pp 503-508), 2013.	A2
42	Blumenschein G.R., Saintigny P., Liu S., Kim E.S., Tsao A.S., Herbst R.S., Alden C., Lee J.J., Tang X., Stewart D.J., Kies M.S., Fossella F.V., Tran H.T., Mao L., Hicks M.E., Erasmus Jr. J., Gupta S., Girard L., Peyton M., Diao L., Wang J., Davis S.E., Minna J.D., Wistuba I., Hong W.K., Heymach J.V., Lippman S.M. Comprehensive biomarker analysis and final efficacy results of sorafenib in the BATTLE trial. Clinical Cancer Research. 19 (24) (pp 6967-6975), 2013.	E2 nicht erfüllt.
43	Gadgeel S.M. New targets in non-small cell lung cancer. Current Oncology Reports. 15 (4) (pp 411-423), 2013.	A2
44	Peters S., Michielin O., Zimmermann S. Dramatic response induced by vemurafenib in a BRAF V600E-mutated lung adenocarcinoma. Journal of Clinical Oncology. 31 (20) (pp e341-e344), 2013.	A2
45	Rekhtman N., Tafe L.J., Chaft J.E., Wang L., Arcila M.E., Colanta A., Moreira A.L., Zakowski M.F., Travis W.D., Sima C.S., Kris M.G., Ladanyi M. Distinct profile of driver mutations and clinical features in immunomarker-defined subsets of pulmonary large-cell carcinoma. Modern Pathology. 26 (4) (pp 511-522), 2013.	E2 nicht erfüllt.
46	Printz C. Strides in personalized medicine. Cancer. 118 (23) (pp 5722-5723), 2012.	A2

Nummer	Zitat	Ausschlussgrund
47	Choi H., Kratz J., Pham P., Lee S., Ray R., Kwon Y.-W., Mao J.-H., Kang H.C., Jablons D., Kim I.-J. Development of a rapid and practical mutation screening assay for human lung adenocarcinoma. International Journal of Oncology. 40 (6) (pp 1900-1906), 2012.	E2 nicht erfüllt.
48	Murray S., Karavasilis V., Bobos M., Razis E., Papadopoulos S., Christodoulou C., Kosmidis P., Fountzilas G. Molecular predictors of response to tyrosine kinase inhibitors in patients with Non-Small-Cell Lung Cancer. Journal of Experimental and Clinical Cancer Research. 31 (1) (no pagination), 2012.	E2 nicht erfüllt.
49	Brunner A.M., Costa D.B., Heist R.S., Garcia E., Lindeman N.I., Sholl L.M., Oxnard G.R., Johnson B.E., Hammerman P.S. Treatment-related toxicities in a phase II trial of dasatinib in patients with squamous cell carcinoma of the lung. Journal of Thoracic Oncology. 8 (11) (pp 1434-1437), 2013.	E2 nicht erfüllt.
50	Marchetti A., Felicioni L., Malatesta S., Sciarrotta M.G., Guetti L., Chella A., Viola P., Pullara C., Mucilli F., Buttitta F. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer harboring BRAF mutations. Journal of Clinical Oncology. 29 (26) (pp 3574-3579), 2011.	E2 nicht erfüllt.
51	Tsao A.S., Liu S., Lee J.J., Alden C.M., Blumenschein Jr. G.R., Herbst R., Davis S.E., Kim E., Lippman S., Heymach J., Tran H., Tang X., Wistuba I., Hong W.K. Clinical and biomarker outcomes of the phase II vandetanib study from the BATTLE trial. Journal of Thoracic Oncology. 8 (5) (pp 658-661), 2013.	E2 nicht erfüllt.
52	Piva S., Vitali M., Garassino M.C. Targeted therapy in non-small cell lung cancer: An update. Cancer and Chemotherapy Reviews. 7 (3) (pp 128-134), 2012.	A2
53	Riess J.W., Wakelee H.A. Metastatic non-small cell lung cancer management: Novel targets and recent clinical advances. Clinical Advances in Hematology and Oncology. 10 (4) (pp 226-234), 2012.	A2
54	Tsao A.S., Liu S., Lee J.J., Alden C., Blumenschein G., Herbst R., Davis S.E., Kim E., Lippman S., Stewart D., Tang X.M., Wistuba I., Hong W.K. Clinical outcomes and biomarker profiles of elderly pretreated NSCLC patients from the BATTLE trial. Journal of Thoracic Oncology. 7 (11) (pp 1645-1652), 2012.	E2 nicht erfüllt.
55	Sen B., Peng S., Tang X., Erickson H.S., Galindo H., Mazumdar T., Stewart D.J., Wistuba I., Johnson F.M. Kinase-impaired BRAF mutations in lung cancer confer sensitivity to dasatinib. Science Translational Medicine. 4 (136) (no pagination), 2012.	E2 und E3 nicht erfüllt.
56	Falchook G.S., Long G.V., Kurzrock R., Kim K.B., Arkenau T.H., Brown M.P., Hamid O., Infante J.R., Millward M., Pavlick A.C., O'Day S.J., Blackman S.C., Curtis C.M., Lebowitz P., Ma B., Ouellet D., Kefford R.F. Dabrafenib in patients with melanoma, untreated brain metastases, and other solid tumours: A phase 1 dose-escalation trial. The Lancet. 379 (9829) (pp 1893-1901), 2012.	E2 nicht erfüllt.
57	Gridelli C., Morgillo F., Favaretto A., de Marinis F., Chella A., Cerea G., Mattioli R., Tortora G., Rossi A., Fasano M., Pasello G., Ricciardi S., Maione P., di Maio M., Ciardiello F. Sorafenib in combination with erlotinib or with gemcitabine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: A randomized phase II study. Annals of Oncology. 22 (7) (pp 1528-1534), 2011.	E2 nicht erfüllt.
58	Kelly RJ, Rajan A, Force J, Lopez-Chavez A, Keen C, Cao L, Yu Y, Choyke P, Turkbey B, Raffeld M, Xi L, Steinberg SM, Wright JJ, Kummar S,	E2 nicht erfüllt.

Nummer	Zitat	Ausschlussgrund
	Gutierrez M, Giaccone G. Evaluation of KRAS mutations, angiogenic biomarkers, and DCE-MRI in patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving sorafenib. Clinical Cancer Research. 17(5):1190-9, 2011	
59	Kristeleit H., Enting D., Lai R. Basic science of lung cancer. European Journal of Cancer. 47 (SUPPL. 3) (pp S319-S321), 2011.	A2
60	Hainsworth J.D., Cebotaru C.L., Kanarev V., Ciuleanu T.E., Damyanov D., Stella P., Ganchev H., Pover G., Morris C., Tzekova V. A phase II, open-label, randomized study to assess the efficacy and safety of AZD6244 (ARRY-142886) versus pemetrexed in patients with non-small cell lung cancer who have failed one or two prior chemotherapeutic regimens. Journal of Thoracic Oncology. 5 (10) (pp 1630-1636), 2010.	E2 nicht erfüllt.
61	Zhou X., Liu S., Kim E.S., Herbst R.S., Lee J.J. Bayesian adaptive design for targeted therapy development in lung cancer - A step toward personalized medicine. Clinical Trials. 5 (3) (pp 181-193), 2008.	A3 E2 nicht erfüllt.
62	Ranganathan A., Adjei A., Lara P. Phase III trial of platinum or nonplatinum doublet chemotherapy based on quantitative ERCC1 mRNA expression in advanced-stage non-small-cell lung carcinoma. Clinical Lung Cancer. 8 (3) (pp 170-178), 2006.	A2
63	Hirsch F.R., Varella-Garcia M., Bunn Jr. P.A., Franklin W.A., Dziadziuszko R., Thatcher N., Chang A., Parikh P., Pereira J.R., Ciuleanu T., Von Pawel J., Watkins C., Flannery A., Ellison G., Donald E., Knight L., Parums D., Botwood N., Holloway B. Molecular predictors of outcome with gefitinib in a phase III placebo-controlled study in advanced non-small-cell lung cancer. Journal of Clinical Oncology. 24 (31) (pp 5034-5042), 2006.	E2 nicht erfüllt.
64	Vatrano S., Righi L., Vavala T., Rapa I., Busso M., Izzo S., Cappia S., Veltri A., Papotti M., Scagliotti G.V., Novello S. Molecular and Histological Changes in Post-Treatment Biopsies of Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Study. Targeted Oncology. 11 (2) (pp 157-166), 2016	E2, E3 nicht erfüllt
65	Villalona-Calero M.A., Lam E., Otterson G.A., Zhao W., Timmons M., Subramaniam D., Hade E.M., Gill G.M., Coffey M., Selvaggi G., Bertino E., Chao B., Knopp M.V. Oncolytic reovirus in combination with chemotherapy in metastatic or recurrent non-small cell lung cancer patients with KRAS-activated tumors. Cancer. 122 (6) (pp 875-883), 2016.	E4 nicht erfüllt
66	Tissot C., Couraud S., Tanguy R., Bringuier P.-P., Girard N., Souquet P.-J. Clinical characteristics and outcome of patients with lung cancer harboring BRAF mutations. Lung Cancer. 91 (pp 23-28), 2016.	E4 nicht erfüllt
67	Pietanza M.C., Hellmann M.D., Fiore J.J., Smith-Marrone S., Basch E.M., Schwartz L.H., Ginsberg M.S., Shouery M., Newman S.K., Shaw M., Rogak L.J., Lash A.E., Hilden P., Kris M.G. Phase II Study of a Non-Platinum-Containing Doublet of Paclitaxel and Pemetrexed with Bevacizumab as Initial Therapy for Patients with Advanced Lung Adenocarcinomas. Journal of Thoracic Oncology. 11 (6) (pp 890-899), 2016.	E4 nicht erfüllt
68	Noeparast A, Teugels E, Giron P, Verschelden G, De Brakeleer S, Decoster L, De Greve J. Non-V600 BRAF mutations recurrently found in lung cancer predict sensitivity to the combination of Trametinib and Dabrafenib. Oncotarget. , 2016 Aug 26.	E1 und E4 nicht erfüllt
69	Litvak A.M., Paik P.K., Woo K.M., Sima C.S., Hellmann M.D., Arcila M.E., Ladanyi M., Rudin C.M., Kris M.G., Riely G.J. Clinical characteristics and course of 63 patients with BRAF mutant lung cancers. Journal of Thoracic	E4 nicht erfüllt

Nummer	Zitat	Ausschlussgrund
	Oncology. 9 (11) (pp 1669-1674), 2014.	
70	Planchard D., Kim T.M., Mazieres J., Quoix E., Riely G., Barlesi F., Souquet P.-J., Smit E.F., Groen H.J.M., Kelly R.J., Cho B.C., Socinski M.A., Pandite L., Nase C., Ma B., D'Amelio A., Mookerjee B., Curtis C.M., Johnson B.E. Dabrafenib in patients with BRAF V600E-positive advanced non-small-cell lung cancer: A single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial. The Lancet Oncology. 17 (5) (pp 642-650), 2016.	E4 nicht erfüllt
71	Planchard, D., Besse, B., Groen, H. J., Souquet, P. J., Quoix, E., Baik, C. S. Barlesi, F., Kim, T. M., Mazieres, J., Novello, S., Rigas, J. R., Upalawanna, A., D'Amelio, A. M., Jr., Zhang, P., Mookerjee, B., Johnson, B. E. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. The Lancet Oncology. 17: 984–93, 2016.	Kein RCT
72	Cardarella, S., Ogino, A., Nishino, M., Butaney, M., Shen, J., Lydon, C., Yeap, B. Y., Sholl, L. M., Johnson, B. E., Janne, P. A.Clinical, Pathologic, and Biologic Features Associated with BRAF Mutations in Non–Small Cell Lung Cancer. Clin Cancer Res; 19(16); 4532–40, 2013.	Kein RCT

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

Analog zu Anhang 4-C1, jedoch ohne das Ausschlusskriterium „kein RCT“.

Nummer	Zitat	Ausschlussgrund
01	Saito M., Takenoshita S., Kohno T. Advances in targeted therapy and immunotherapy for treatment of lung cancer. Annals of Cancer Research and Therapy. 24 (1) (pp 1-6), 2016.	A2
02	Okimoto R.A., Bivona T.G. Tracking down response and resistance to TRK inhibitors.Cancer Discovery. 6 (1) (pp 14-16), 2016.	A2
03	Anonymous. Dabrafenib Active in Rare NSCLC Subtype. Cancer Discovery. 6(7):OF4, 2016 Jul.	A2
04	Steuer C.E., Behera M., Berry L., Kim S., Rossi M., Sica G., Owonikoko T.K., Johnson B.E., Kris M.G., Bunn P.A., Khuri F.R., Garon E.B., Ramalingam S.S. Role of race in oncogenic driver prevalence and outcomes in lung adenocarcinoma: Results from the Lung Cancer Mutation Consortium. Cancer. 122 (5) (pp 766-772), 2016.	E2 nicht erfüllt.
05	Zheng D., Wang R., Pan Y., Zheng S., Zhang Y., Li H., Cheng C., Gong R., Li Y., Shen X., Hu H., Cai D., Cheng X., Sun Y., Chen H. Prevalence and Clinicopathological Characteristics of BRAF Mutations in Chinese Patients with Lung Adenocarcinoma. Annals of Surgical Oncology. 22 (pp 1284-1291), 2015.	E2 nicht erfüllt.
06	Macaulay V.M., Middleton M.R., Eckhardt S.G., Rudin C.M., Juergens R.A., Gedrich R., Gogov S., McCarthy S., Poondru S., Stephens A.W., Gadgeel S.M. Phase I dose-escalation study of linsitinib (OSI-906) and erlotinib in patients with advanced solid tumors. Clinical Cancer Research. 22 (12) (pp 2897-2907), 2016.	E2 nicht erfüllt.
07	Myall N.J., Neal J.W., Cho-Phan C.D., Zhou L.Y., Stehr H., Zhou L., Diehn M., Wakelee H.A. Long-Term Survival of a Patient with Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring a V600E Mutation in the BRAF Oncogene. Clinical Lung Cancer. 17 (2) (pp e17-e21), 2016.	A2
08	Bernabe R., Patrao A., Carter L., Blackhall F., Dean E. Selumetinib in the treatment of non-small-cell lung cancer. Future Oncology. 12 (22) (pp 2545-2560), 2016.	E2 nicht erfüllt.
09	Gomes J.R., Schmerling R.A., Haddad C.K., Racy D.J., Ferrigno R., Gil E., Zanuncio P., Buzaid A.C. Analysis of the Abscopal Effect With Anti-PD1 Therapy in Patients With Metastatic Solid Tumors. Journal of Immunotherapy. 39 (9) (pp 367-372), 2016.	E2 nicht erfüllt.
10	Cruikshank R., Hughes B. Other novel molecular targets in non-small cell lung cancer: It's not all about EGFR. Cancer Forum. 37 (2) (no pagination), 2013.	A2
11	Janku F., Huang H.J., Claes B., Falchook G.S., Fu S., Hong D., Ramzanali N.M., Nitti G., Cabrilo G., Tsimberidou A.M., Naing A., Piha-Paul S.A., Wheler J.J., Karp D.D., Holley V.R., Zinner R.G., Subbiah V., Luthra R., Kopetz S., Overman M.J., Kee B.K., Patel S., Devogelaere B., Sablon E., Maertens G., Mills G.B., Kurzrock R., Meric-Bernstam F. BRAF Mutation testing in cell-free DNA from the plasma of patients with advanced cancers using a rapid, automated molecular diagnostics system. Molecular Cancer Therapeutics. 15 (6) (pp 1397-1404), 2016.	E2 nicht erfüllt.
12	Kaderbhai C.G., Boidot R., Beltjens F., Chevrier S., Arnould L., Favier L., Lagrange A., Coudert B., Ghiringhelli F. Use of dedicated gene panel sequencing using next generation sequencing to improve the personalized care of lung cancer. Oncotarget. 7 (17) (pp 24860-24870), 2016.	E2 nicht erfüllt.
13	Warth A., Endris V., Stenzinger A., Penzel R., Harms A., Duell T., Abdollahi	E2 nicht erfüllt.

Nummer	Zitat	Ausschlussgrund
	A., Lindner M., Schirmacher P., Muley T., Dienemann H., Fink L., Morresi-Hauf A., Pfarr N., Weichert W. Genetic changes of non-small cell lung cancer under neo-adjuvant therapy. Oncotarget. 7 (20) (pp 29761-29769), 2016.	
14	Lim S.M., Kim H.R., Cho E.K., Min Y.J., Ahn J.S., Ahn M.-J., Park K., Cho B.C., Lee J.-H., Jeong H.C., Kim E.K., Kim J.-H. Targeted sequencing identifies genetic alterations that confer Primary resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitor (Korean Lung Cancer Consortium). Oncotarget. 7 (24) (pp 36311-36320), 2016.	E2 nicht erfüllt.
15	Alexander W. The checkpoint immunotherapy revolution: What started as a trickle has become a flood, despite some daunting adverse effects, new drugs, indications, and combinations continue to emerge. P and T. 41 (3) (pp 185-191), 2016.	A2
16	Okimoto R.A., Lin L., Olivas V., Chan E., Markegard E., Rymar A., Neel D., Chen X., Hemmati G., Bollag G., Bivona T.G. Preclinical efficacy of a RAF inhibitor that evades paradoxical MAPK pathway activation in protein kinase BRAF-mutant lung cancer. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 113 (47) (pp 13456-13461), 2016.	A3
17	Saif Ur Rehman S., Ramalingam S.S. Metastatic Lung Cancer: Emerging Therapeutic Strategies. Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine. 37 (5) (pp 736-749), 2016.	A2
18	Fournier C., Greillier L., Fina F., Secq V., Nanni-Metellus I., Loundou A., Garcia S., Ouafik L., Tomasini P., Barlesi F. Oncogenic drivers in daily practice improve overall survival in patients with lung adenocarcinoma. Benefice a l'evaluation moleculaire en routine pour les cancers bronchiques metastatiques. Revue des Maladies Respiratoires. 33 (9) (pp 751-756), 2016.	A4
19	Barlesi F., Mazieres J., Merlio J.-P., Debieuvre D., Mosser J., Lena H., Ouafik L'., Besse B., Rouquette I., Westeel V., Escande F., Monnet I., Lemoine A., Veillon R., Blons H., Audigier-Valette C., Bringuier P.-P., Lamy R., Beau-Faller M., Pujol J.-L., Sabourin J.-C., Penault-Llorca F., Denis M.G., Lantuejoul S., Morin F., Tran Q., Missy P., Langlais A., Milleron B., Cadranel J., Soria J.-C., Zalcman G. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: Results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). The Lancet. 387 (10026) (pp 1415-1426), 2016.	E2 nicht erfüllt.
20	Rolfo C., Caparica R. B-RAF mutation in non-small cell lung cancer: The sleeping beauty is waking up. Translational Lung Cancer Research. 5 (4) (pp 367-369), 2016.	A2
21	Anonymous. BRAF V600 is targetable in some nonmelanoma cancers. Cancer Discovery. 5 (10) (pp 1016), 2015.	A2
22	Johnson B.E. Emerging gene mutation targets in lung cancer. Clinical Advances in Hematology and Oncology. 13 (12) (pp 812-814), 2015.	A2
23	Bedard P.L., Tabernero J., Janku F., A.wainberg Z., Paz-Ares L., Vansteenkiste J., Cutsem E.V., Perez-Garcia J., Stathis A., Britten C.D., Le N., Carter K., Demanse D., Csonka D., Peters M., Zubel A., Nauwelaerts H., Sessa C. A Phase Ib dose-escalation study of the oral pan-PI3K inhibitor buparlisib (BKM120) in combination with the oral MEK1/2 inhibitor trametinib (GSK1120212) in patients with selected advanced solid tumors. Clinical Cancer Research. 21 (4) (pp 730-738), 2015.	E2 nicht erfüllt.
24	Tatematsu T., Sasaki H., Shimizu S., Hikosaka Y., Okuda K., Haneda H., Moriyama S., Yano M., Fujii Y. Intra-tumor heterogeneity of BRAF V600E	E3 nicht erfüllt.

Nummer	Zitat	Ausschlussgrund
	mutation in lung adenocarcinomas. Experimental and Therapeutic Medicine. 9 (5) (pp 1719-1722), 2015.	
25	Lopez-Chavez A., Thomas A., Rajan A., Raffeld M., Morrow B., Kelly R., Carter C.A., Guha U., Killian K., Lau C.C., Abdullaev Z., Xi L., Pack S., Meltzer P.S., Corless C.L., Sandler A., Beadling C., Warrick A., Liewehr D.J., Steinberg S.M., Berman A., Doyle A., Szabo E., Wang Y., Giaccone G. Molecular profiling and targeted therapy for advanced thoracic malignancies a biomarker-derived, multiarm, multihistology phase ii basket trial.Journal of Clinical Oncology. 33 (9) (pp 1000-1007), 2015.	E2 nicht erfüllt.
26	Warth A., Penzel R., Lindenmaier H., Brandt R., Stenzinger A., Herpel E., Goeppert B., Thomas M., Herth F.J.F., Dienemann H., Schnabel P.A., Schirmacher P., Hoffmann H., Muley T., Weichert W. EGFR, KRAS, BRAF and ALK gene alterations in lung adenocarcinomas: Patient outcome, interplay with morphology and immunophenotype. European Respiratory Journal. 43 (3) (pp 872-883), 2014.	E2 nicht erfüllt.
27	Kris M.G., Johnson B.E., Berry L.D., Kwiatkowski D.J., Iafrate A.J., Wistuba I.I., Varella-Garcia M., Franklin W.A., Aronson S.L., Su P.-F., Shyr Y., Camidge D.R., Sequist L.V., Glisson B.S., Khuri F.R., Garon E.B., Pao W., Rudin C., Schiller J., Haura E.B., Socinski M., Shirai K., Chen H., Giaccone G., Ladanyi M., Kugler K., Minna J.D., Bunn P.A. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. JAMA - Journal of the American Medical Association. 311 (19) (pp 1998-2006), 2014.	E2 und E3 nicht erfüllt.
28	Pan Y., Li Y., Hu H., Wang L., Li H., Wang R., Ye T., Luo X., Zhang Y., Li B., Cai D., Shen L., Sun Y., Chen H. ALK, ROS1 and RET fusions in 1139 lung adenocarcinomas: A comprehensive study of common and fusion pattern-specific clinicopathologic, histologic and cytologic features. Lung Cancer. 84 (2) (pp 121-126), 2014.	E2 nicht erfüllt.
29	Hu H., Pan Y., Li Y., Wang L., Wang R., Li H., Ye T., Zhang Y., Luo X., Shao L., Sun Z., Cai D., Xu J., Lu Q., Deng Y., Shen L., Ji H., Sun Y., Chen H. Oncogenic mutations are associated with histological subtypes but do not have an independent prognostic value in lung adenocarcinoma. OncoTargets and Therapy. 7 (pp 1423-1437), 2014.	E2 nicht erfüllt.
30	Gautschi O., Milia J., Cabarrou B., Bluthgen M.-V., Besse B., Smit E.F., Wolf J., Peters S., Fruh M., Koeberle D., Oulkhouir Y., Schuler M., Curioni-Fontecedro A., Huret B., Kerjouan M., Michels S., Pall G., Rothschild S., Schmid-Bindert G., Scheffler M., Veillon R., Wannesson L., Diebold J., Zalcman G., Filleron T., Mazieres J. Targeted therapy for patients with BRAF-mutant lung cancer results from the European EURAF cohort. Journal of Thoracic Oncology. 10 (10) (pp 1451-1457), 2015.	E2 nicht erfüllt.
31	Anonymous. Nivolumab (Opdivo) for metastatic melanoma and metastatic NSCLC. Medical Letter on Drugs and Therapeutics. 57 (1470) (pp 85-87), 2015.	A2
32	Hyman D.M., Puzanov I., Subbiah V., Faris J.E., Chau I., Blay J.Y., Wolf J., Raje N.S., Diamond E.L., Hollebecque A., Gervais R., Fernandez M.E.E., Italiano A., Hofheinz R.D., Hidalgo M., Chan E., Schuler M., Lasserre S.F., Makrutzki M., Sirzen F., Veronese M.L., Tabernero J., Baselga J. Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with BRAF V600 mutations. New England Journal of Medicine. 373 (8) (pp 726-736), 2015.	E2 nicht erfüllt.
33	Joshi M., Rice S.J., Liu X., Miller B., Belani C.P. Trametinib with or without Vemurafenib in braf mutated non-small cell lung cancer. PLoS ONE. 10 (2) (no pagination), 2015.	A3

Nummer	Zitat	Ausschlussgrund
34	Falconi A., Lopes G., Parker J.L. Biomarkers and receptor targeted therapies reduce clinical trial risk in Non-Small-Cell lung cancer. Journal of Thoracic Oncology. 9 (2) (pp 163-169), 2014.	E2 und E3 nicht erfüllt.
35	Chen D., Zhang L.-Q., Huang J.-F., Liu K., Chuai Z.-R., Yang Z., Wang Y.-X., Shi D.-C., Liu Q., Huang Q., Fu W.-L. BRAF mutations in patients with non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE. 9 (6) (no pagination), 2014.	E3 nicht erfüllt.
36	Li C., Hao L., Li Y., Wang S., Chen H., Zhang L., Ke B., Yin Y., Suo H., Sun B., Zhang B., Wang C. Prognostic value analysis of mutational and clinicopathological factors in non-small cell lung cancer. PLoS ONE. 9 (9) (no pagination), 2014.	E2 nicht erfüllt.
37	Laine A.M., Westover K.D., Choy H. Radiation therapy as a backbone of treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. Seminars in Oncology. 41 (1) (pp 57-68), 2014.	E2 nicht erfüllt.
38	Dogan M., Demirkazik A., Tukun A., Sak S.D., Ceyhan K., Yalcin B., Akbulut H., Icli F. The relationship between common EGFR, BRAF, KRAS mutations and prognosis in advanced stage non-small cell lung cancer with response to the treatment in Turkey. UHOD - Uluslararasi Hematoloji-Onkoloji Dergisi. 24 (1) (pp 1-10), 2014.	E2 nicht erfüllt.
39	Gainor J.F., Shaw A.T. The new kid on the block: RET in lung cancer. Cancer Discovery. 3 (6) (pp 604-606), 2013.	A2
40	Conde E., Angulo B., Izquierdo E., Paz-Ares L., Belda-Iniesta C., Hidalgo M., Lopez-Rios F. Lung adenocarcinoma in the era of targeted therapies: Histological classification, sample prioritization, and predictive biomarkers. Clinical and Translational Oncology. 15 (7) (pp 503-508), 2013.	A2
41	Blumenschein G.R., Saintigny P., Liu S., Kim E.S., Tsao A.S., Herbst R.S., Alden C., Lee J.J., Tang X., Stewart D.J., Kies M.S., Fossella F.V., Tran H.T., Mao L., Hicks M.E., Erasmus Jr. J., Gupta S., Girard L., Peyton M., Diao L., Wang J., Davis S.E., Minna J.D., Wistuba I., Hong W.K., Heymach J.V., Lippman S.M. Comprehensive biomarker analysis and final efficacy results of sorafenib in the BATTLE trial. Clinical Cancer Research. 19 (24) (pp 6967-6975), 2013.	E2 nicht erfüllt.
42	Gadgeel S.M. New targets in non-small cell lung cancer. Current Oncology Reports. 15 (4) (pp 411-423), 2013.	A2
43	Peters S., Michielin O., Zimmermann S. Dramatic response induced by vemurafenib in a BRAF V600E-mutated lung adenocarcinoma. Journal of Clinical Oncology. 31 (20) (pp e341-e344), 2013.	A2
44	Rekhtman N., Tafe L.J., Chaft J.E., Wang L., Arcila M.E., Colanta A., Moreira A.L., Zakowski M.F., Travis W.D., Sima C.S., Kris M.G., Ladanyi M. Distinct profile of driver mutations and clinical features in immunomarker-defined subsets of pulmonary large-cell carcinoma. Modern Pathology. 26 (4) (pp 511-522), 2013.	E2 nicht erfüllt.
45	Printz C. Strides in personalized medicine. Cancer. 118 (23) (pp 5722-5723), 2012.	A2
46	Choi H., Kratz J., Pham P., Lee S., Ray R., Kwon Y.-W., Mao J.-H., Kang H.C., Jablons D., Kim I.-J. Development of a rapid and practical mutation screening assay for human lung adenocarcinoma. International Journal of Oncology. 40 (6) (pp 1900-1906), 2012.	E2 nicht erfüllt.

Nummer	Zitat	Ausschlussgrund
47	Murray S., Karavasilis V., Bobos M., Razis E., Papadopoulos S., Christodoulou C., Kosmidis P., Fountzilas G. Molecular predictors of response to tyrosine kinase inhibitors in patients with Non-Small-Cell Lung Cancer. Journal of Experimental and Clinical Cancer Research. 31 (1) (no pagination), 2012.	E2 nicht erfüllt.
48	Brunner A.M., Costa D.B., Heist R.S., Garcia E., Lindeman N.I., Sholl L.M., Oxnard G.R., Johnson B.E., Hammerman P.S. Treatment-related toxicities in a phase II trial of dasatinib in patients with squamous cell carcinoma of the lung. Journal of Thoracic Oncology. 8 (11) (pp 1434-1437), 2013.	E2 nicht erfüllt.
49	Marchetti A., Felicioni L., Malatesta S., Sciarrotta M.G., Guetti L., Chella A., Viola P., Pullara C., Mucilli F., Buttitta F. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer harboring BRAF mutations. Journal of Clinical Oncology. 29 (26) (pp 3574-3579), 2011.	E2 nicht erfüllt.
50	Tsao A.S., Liu S., Lee J.J., Alden C.M., Blumenschein Jr. G.R., Herbst R., Davis S.E., Kim E., Lippman S., Heymach J., Tran H., Tang X., Wistuba I., Hong W.K. Clinical and biomarker outcomes of the phase II vandetanib study from the BATTLE trial. Journal of Thoracic Oncology. 8 (5) (pp 658-661), 2013.	E2 nicht erfüllt.
51	Piva S., Vitali M., Garassino M.C. Targeted therapy in non-small cell lung cancer: An update. Cancer and Chemotherapy Reviews. 7 (3) (pp 128-134), 2012.	A2
52	Riess J.W., Wakelee H.A. Metastatic non-small cell lung cancer management: Novel targets and recent clinical advances. Clinical Advances in Hematology and Oncology. 10 (4) (pp 226-234), 2012.	A2
53	Tsao A.S., Liu S., Lee J.J., Alden C., Blumenschein G., Herbst R., Davis S.E., Kim E., Lippman S., Stewart D., Tang X.M., Wistuba I., Hong W.K. Clinical outcomes and biomarker profiles of elderly pretreated NSCLC patients from the BATTLE trial. Journal of Thoracic Oncology. 7 (11) (pp 1645-1652), 2012.	E2 nicht erfüllt.
54	Sen B., Peng S., Tang X., Erickson H.S., Galindo H., Mazumdar T., Stewart D.J., Wistuba I., Johnson F.M. Kinase-impaired BRAF mutations in lung cancer confer sensitivity to dasatinib. Science Translational Medicine. 4 (136) (no pagination), 2012.	E2 und E3 nicht erfüllt.
55	Falchook G.S., Long G.V., Kurzrock R., Kim K.B., Arkenau T.H., Brown M.P., Hamid O., Infante J.R., Millward M., Pavlick A.C., O'Day S.J., Blackman S.C., Curtis C.M., Lebowitz P., Ma B., Ouellet D., Kefford R.F. Dabrafenib in patients with melanoma, untreated brain metastases, and other solid tumours: A phase 1 dose-escalation trial. The Lancet. 379 (9829) (pp 1893-1901), 2012.	E2 nicht erfüllt.
56	Gridelli C., Morgillo F., Favaretto A., de Marinis F., Chella A., Cerea G., Mattioli R., Tortora G., Rossi A., Fasano M., Pasello G., Ricciardi S., Maione P., di Maio M., Ciardiello F. Sorafenib in combination with erlotinib or with gemcitabine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: A randomized phase II study. Annals of Oncology. 22 (7) (pp 1528-1534), 2011.	E2 nicht erfüllt.
57	Kelly RJ, Rajan A, Force J, Lopez-Chavez A, Keen C, Cao L, Yu Y, Choyke P, Turkbey B, Raffeld M, Xi L, Steinberg SM, Wright JJ, Kummar S, Gutierrez M, Giaccone G. Evaluation of KRAS mutations, angiogenic biomarkers, and DCE-MRI in patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving sorafenib. Clinical Cancer Research. 17(5):1190-9, 2011	E2 nicht erfüllt.
58	Kristeleit H., Enting D., Lai R. Basic science of lung cancer. European	A2

Nummer	Zitat	Ausschlussgrund
	Journal of Cancer. 47 (SUPPL. 3) (pp S319-S321), 2011.	
59	Hainsworth J.D., Cebotaru C.L., Kanarev V., Ciuleanu T.E., Damyanov D., Stella P., Ganchev H., Pover G., Morris C., Tzekova V. A phase II, open-label, randomized study to assess the efficacy and safety of AZD6244 (ARRY-142886) versus pemetrexed in patients with non-small cell lung cancer who have failed one or two prior chemotherapeutic regimens. Journal of Thoracic Oncology. 5 (10) (pp 1630-1636), 2010.	E2 nicht erfüllt.
60	Zhou X., Liu S., Kim E.S., Herbst R.S., Lee J.J. Bayesian adaptive design for targeted therapy development in lung cancer - A step toward personalized medicine. Clinical Trials. 5 (3) (pp 181-193), 2008.	A3 E2 nicht erfüllt.
61	Ranganathan A., Adjei A., Lara P. Phase III trial of platinum or nonplatinum doublet chemotherapy based on quantitative ERCC1 mRNA expression in advanced-stage non-small-cell lung carcinoma. Clinical Lung Cancer. 8 (3) (pp 170-178), 2006.	A2
62	Hirsch F.R., Varella-Garcia M., Bunn Jr. P.A., Franklin W.A., Dziadziuszko R., Thatcher N., Chang A., Parikh P., Pereira J.R., Ciuleanu T., Von Pawel J., Watkins C., Flannery A., Ellison G., Donald E., Knight L., Parums D., Botwood N., Holloway B. Molecular predictors of outcome with gefitinib in a phase III placebo-controlled study in advanced non-small-cell lung cancer. Journal of Clinical Oncology. 24 (31) (pp 5034-5042), 2006.	E2 nicht erfüllt.
63	Vatrano S., Righi L., Vavala T., Rapa I., Busso M., Izzo S., Cappia S., Veltri A., Papotti M., Scagliotti G.V., Novello S. Molecular and Histological Changes in Post-Treatment Biopsies of Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Study. Targeted Oncology. 11 (2) (pp 157-166), 2016	E2, E3 nicht erfüllt
64	Villalona-Calero M.A., Lam E., Otterson G.A., Zhao W., Timmons M., Subramaniam D., Hade E.M., Gill G.M., Coffey M., Selvaggi G., Bertino E., Chao B., Knopp M.V. Oncolytic reovirus in combination with chemotherapy in metastatic or recurrent non-small cell lung cancer patients with KRAS-activated tumors. Cancer. 122 (6) (pp 875-883), 2016.	E4 nicht erfüllt
65	Tissot C., Couraud S., Tanguy R., Bringuier P.-P., Girard N., Souquet P.-J. Clinical characteristics and outcome of patients with lung cancer harboring BRAF mutations. Lung Cancer. 91 (pp 23-28), 2016.	E4 nicht erfüllt
66	Pietanza M.C., Hellmann M.D., Fiore J.J., Smith-Marrone S., Basch E.M., Schwartz L.H., Ginsberg M.S., Shouery M., Newman S.K., Shaw M., Rogak L.J., Lash A.E., Hilden P., Kris M.G. Phase II Study of a Non-Platinum-Containing Doublet of Paclitaxel and Pemetrexed with Bevacizumab as Initial Therapy for Patients with Advanced Lung Adenocarcinomas. Journal of Thoracic Oncology. 11 (6) (pp 890-899), 2016.	E4 nicht erfüllt
67	Noeparast A, Teugels E, Giron P, Verschelden G, De Brakeleer S, Decoster L, De Greve J. Non-V600 BRAF mutations recurrently found in lung cancer predict sensitivity to the combination of Trametinib and Dabrafenib. Oncotarget. , 2016 Aug 26.	E1 und E4 nicht erfüllt
68	Litvak A.M., Paik P.K., Woo K.M., Sima C.S., Hellmann M.D., Arcila M.E., Ladanyi M., Rudin C.M., Kris M.G., Riely G.J. Clinical characteristics and course of 63 patients with BRAF mutant lung cancers. Journal of Thoracic Oncology. 9 (11) (pp 1669-1674), 2014.	E4 nicht erfüllt
69	Planchard D., Kim T.M., Mazieres J., Quoix E., Riely G., Barlesi F., Souquet P.-J., Smit E.F., Groen H.J.M., Kelly R.J., Cho B.C., Socinski M.A., Pandite L., Nase C., Ma B., D'Amelio A., Mookerjee B., Curtis C.M., Johnson B.E.	E4 nicht erfüllt

Nummer	Zitat	Ausschlussgrund
	Dabrafenib in patients with BRAF V600E-positive advanced non-small-cell lung cancer: A single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial. The Lancet Oncology. 17 (5) (pp 642-650), 2016.	

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

Klinische Prüfungen PharmNet.Bund

Nummer	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
01	2015-002971-12	A Phase Ib/II Open-label, Multi-center Study of the Safety and Efficacyof IMCgp100 in Combination with Durvalumab (MEDI4736) or Tremelimumab or the Combination of Durvalumab and Tremelimumab Compared to IMCgp100 Alone in Patients with Advanced Melanoma - Eine offene, multizentrische Phase-Ib/II-Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit von IMCgp100 in Kombination mit Durvalumab (MEDI4736) oder Tremelimumab oder einer kombinierten Gabe von Durvalumab und Tremelimumab im Vergleich zu IMCgp100 alleine bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
02	2015-005097-37	A phase II, multicenter, open-label, randomized-controlled trial evaluating the efficacy and safety of a sequencing schedule of cobimetinib plus vemurafenib followed by immunotherapy with an anti- PD-L1 antibody atezolizumab for the treatment in patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma - Multizentrische, offene, randomisierte, klinische Prüfung der Phase II zur Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit einer sequentiellen Therapie mit Cobimetinib plus Vemurafenib gefolgt von einer Immuntherapie mit dem PD-L1-Antikörper Atezolizumab zur Behandlung von Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Melanom mit BRAFV600 Mutation http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
03	2015-004920-67	Phase IIIb/IV, Randomized, Double Blinded, Study of Nivolumab 3 mg/kg in Combination with Ipilimumab 1 mg/kg vs Nivolumab 1 mg/kg in Combination with Ipilimumab 3 mg/kg in Subjects with Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
04	2015-000449-21	A Phase I/II, open label, multicenter study of the safety and efficacy of LAG525 single agent and in combination with PDR001 administered to patients with advanced malignancies http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
05	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 Children and Adolescent Subjects with Advanced BRAF V600-Mutation Positive Solid Tumors. http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E1
06	2014-000185-22	A Phase 1b/3, Multicenter, Trial of Talimogene Laherparepvec in Combination With Pembrolizumab	A1, E2

Nummer	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
		(MK-3475) for Treatment of Unresectable, Stage IIIB to IVM1c Melanoma (MASTERKEY-265) http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	
07	2014-003929-17	Open label multicenter Phase I/II study of the safety and efficacy of PDR001 administered to patients with advanced malignancies http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
08	2014-004944-37	Adjuvant immunotherapy with anti-PD-1 monoclonal antibody Pembrolizumab (MK-3475) versus placebo after complete resection of high-risk Stage III melanoma: A randomized, double-blind Phase 3 trial of the EORTC Melanoma Group http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
09	2014-003233-26	A Pivotal Multicenter Trial of Moxetumomab Pasudotox in Relapsed/Refractory Hairy Cell Leukemia http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
10	2014-001167-12	A Phase II Randomized, Double-Blind Trial of Immunotherapy with Nivolumab or Nivolumab plus Ipilimumab versus Double-Placebo Control as a Post-Surgical/Post-Radiation Treatment for Stage IV Melanoma with No Evidence of Disease - Randomisierte, doppelt-verblindete Placebo-kontrollierte Immuntherapie mit Nivolumab oder Nivolumab plus Ipilimumab oder Placebo-Kontrolle zur Behandlung von Patienten mit Melanom im Stadium IV ohne Krankheitsanzeichen (No Evidence of Disease) nach kompletter chirurgischer Entfernung oder Strahlentherapie http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
11	2013-003306-45	An open-label, uncontrolled, single arm phase II trial of BKM120 (Buparlisib) in patients with metastatic melanoma with brain metastases not eligible for surgery or radiosurgery - Offene unverblindete, nicht kontrollierte, einarmige klinische Prüfung der Phase II mit BKM120 (Buparlisib) in der Behandlung des zerebral metastasierten malignen Melanoms bei Patienten, bei denen ein chirurgischer oder radiochirurgischer Eingriff nicht in Frage kommt http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
12	2013-004458-34	A Phase I/II, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Nintedanib/Vargatef in Combination With Paclitaxel Chemotherapy for Treatment of Patients with BRAF Wildtype Metastatic Melanoma - Multizentrische, randomisierte, doppelt verblindete, placebo-kontrollierte Phase I/II-Studie zur Prüfung der Wirksamkeit und	A1, E2

Nummer	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
		Sicherheit von Nintedanib/Vargatef in Kombination mit Paclitaxel-Chemotherapie zur Behandlung von Patienten mit BRAF Wildtyp metastasiertem Melanom http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	
13	2014-001286-28	A Single-Arm, Open-Label, Multicenter Clinical Trial with Nivolumab (BMS936558) for Subjects with Histologically Confirmed Stage III(unresectable) or Stage IV Melanoma Progressing After Prior TreatmentContaining an Anti-CTLA-4 Monoclonal Antibody http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
14	2011-002545-35	A randomised phase 2 study of paclitaxel with or without GSK1120212 or pazopanib in advanced wt BRAF melanoma - Eine randomisierte Phase-II-Studie zum Vergleich von Paclitaxel mit oder ohne GSK1120212 oder Pazopanib bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom und mit BRAF "wildtyp"- Gen http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
15	2012-000307-32	A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Talimogene Laherparepvec and Ipilimumab Compared to Ipilimumab Alone in Subjects With Unresected, Stage IIIB-IV Melanoma http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
16	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/index.htm	A1, E2
17	2012-004798-17	Phase II, Multi-center, Open-label Study of Single-agent LGX818 Followed by a Rational Combination With Agents After Progression on LGX818, in Adult Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600 Melanoma http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
18	2012-004551-36	A phase Ib/II, multicenter, study of LEE011 in combination with LGX818 in adult patients with BRAF mutant melanoma http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
19	2012-004907-10	A Multicenter, Randomized, Controlled, Three-Arm, Phase III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Dosing Schedules of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Ipilimumab in Patients with Advanced Melanoma	E2

Nummer	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
		http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	
20	2013-000423-14	A Randomised, Double Blind Study to Compare the Complete Remission Rate Following a 5-Week Course of Selumetinib or Placebo and Single Dose Adjuvant Radioactive Iodine Therapy in Patients with Differentiated Thyroid Cancer http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
21	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/index.htm	A1, E2
22	2012-003144-80	AN OPEN-LABEL, EXTENSION (ROLLOVER) STUDY OF VEMURAFENIB IN PATIENTS WITH BRAFV600 MUTATION-POSITIVE MALIGNANCIES PREVIOUSLY ENROLLED IN AN ANTECEDENT VEMURAFENIB PROTOCOL http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1
23	2012-002138-35	A phase Ib/II multi-center, open-label, dose escalation study of LGX818 and cetuximab or LGX818, BYL719, and cetuximab in patients with BRAF mutant metastatic colorectal cancer http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
24	2011-002008-33	A PHASE I/II STUDY OF SUNITINIB IN YOUNG PATIENTSWITH ADVANCED GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
25	2012-003718-16	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of BMS-936558 vs Dacarbazine in Subjects with Previously Untreated Unresectable or Metastatic MelanomaCountry specific Protocol Amendment 05, dated 09-Apr-2013.+ Pharmacogenetics Blood Sample Amendment 01- dated 20-sep-12, version 1.0 http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E2
26	2012-003008-11	A PHASE III, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF VEMURAFENIB VERSUS VEMURAFENIB PLUS GDC-0973 IN PREVIOUSLY UNTREATEDBRAFV600-MUTATION POSITIVE PATIENTS WITH UNRESECTABLE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC MELANOMA http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2

Nummer	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
27	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/index.htm	A1, E2
28	2012-000305-76	A phase Ib/II open-label, multi-center study of the combination of MEK162 plus AMG 479 (ganitumab) in adult patients with selected advanced solid tumors http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
29	2012-003030-17	Randomized, Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) versus Chemotherapy in Patients with Advanced Melanoma (KEYNOTE 002) http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E2
30	2011-004011-24	A PHASE III, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF VEMURAFENIB (RO5185426) ADJUVANT THERAPY IN PATIENTS WITH SURGICALLY RESECTED, CUTANEOUS BRAF-MUTANT MELANOMA AT HIGH RISK FOR RECURRENCE http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
31	2011-006088-23	A phase III, randomised, open-label study comparing the combination of the BRAF inhibitor, dabrafenib and the MEK inhibitor, trametinib to the BRAF inhibitor vemurafenib in subjects with unresectable (stage IIIc) or metastatic (stage IV) BRAF V600E/K mutation positive cutaneous melanoma http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
32	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/index.htm	A1, E2
33	2011-004426-10	An open-label, phase II study of vemurafenib in patients with BRAF V600 mutation-positive cancers http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm □	A1
34	2011-003128-11	Phase II trial of dasatinib in subjects with advanced cancers harboring DDR2 mutation or inactivating B-RAF mutation Pharmacogenetics Blood Amendment 1;Revised Protocol 02 incorporating amendment 05 http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-	A1, E2

Nummer	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
		pruefungen/index.htm	
35	2011-002611-29	A prospective phase I and consecutive phase II, twoarm,randomized multi-center trial of temsirolimus incombination with pioglitazone, etoricoxib andmetronomic low-dose trofosfamide versus dacarbazine(DTIC) in patients with advanced melanoma http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
36	2011-000874-67	An open-label, multicenter, single-arm, Phase I dose-escalation with efficacy tail extension study of vemurafenib (RO5185426) in pediatric patients with surgically incurable and unresectable Stage IIIC or Stage IV melanoma harboring BRAFV600 mutations http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
37	2011-000954-46	An open-label, single-arm, phase II, multicenter study to evaluatethe efficacy of vemurafenib in metastatic melanoma patients with brain metastases http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
38	2009-013279-23	In vivo response monitoring of treatment with the EGFR-monoclonal-antibody Cetuximab in metastatic colorectal cancer - a single center phase II study http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
39	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/index.htm	A1, E2
40	2009-015297-36	A Phase II (BRF113710) single-arm, open-label study of dabrafenib (GSK2118436) in BRAF mutant metastatic melanoma http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
41	2009-014591-21	A Randomized Phase 3 Study of Tasisulam Administered as an Intravenous Infusion on Day 1 of a 28-Day Cycle vs. Paclitaxel as Second-Line Treatment in Patients with Metastatic Melanoma http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
42	2009-009894-88	Lapatinib versus Lapatinib with Capecitabine as Second-line Treatment in Her2-Overexpressing Metastatic Gastro-Esophageal Cancer: A randomized phase II trial http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
43	2008-006344-19	A Phase II, Double-Blind, Randomised Study to Assess the Efficacy of AZD6244 (Hyd-Sulfate) in Combination	A1, E2

Nummer	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
		with Dacarbazine Compared with Dacarbazine Alone in First Line Patients with BRAF Mutation Positive Advanced Cutaneous or Unknown Primary Melanoma http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	
44	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/index.htm	A1, E2
45	2010-023526-21	An open-label, multicenter study to assess the safety of RO5185426 in patients with metastatic melanoma http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
46	2010-023412-13	A Phase II, open-label study to assess the safety and efficacy of oral MEK162 in adults with locally advanced and unresectable or metastatic malignant cutaneous melanoma, harboring BRAFV600 or NRAS mutations http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
47	2010-019526-14	An Open-Label, 2-Cohort, Multicenter, Phase 2 Study of E7080 in Previously Treated Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
48	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/index.htm	A1, E2
49	2009-012293-12	BRIM 3: A Randomized, Open-label, Controlled, Multicenter, Phase III Study in Previously untreated Patients with Unresectable Stage IIIC or Stage IV Melanoma with V600E BRAF mutation Receiving Vemurafenib (RO5185426) or Dacarbazine. http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
50	2010-021946-22	THE IPI - MULTIBASKET TRIAL IN ADVANCED OCULAR MELANOMA:PROSPECTIVE CLINICAL PHASE II MULTIBASKET STUDY IN OCULAR MELANOMA PATIENTS WITH ADVANCED DISEASE http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E2
51	2010-018850-11	Panitumumab in combination with cisplatin/gemcitabine chemotherapy in patients with cholangiocarcinomas - a	A1, E2

Nummer	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
		randomized clinical phase II study - PiCCA Study http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	
52	2009-016782-28	Panitumimab in combination with radiotherapy in patients with locally advanced RAS wildtype rectal cancer (clinical stages II and III) http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
53	2016-002794-35	A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study comparing the combination of PDR001, dabrafenib and trametinib versus placebo, dabrafenib and trametinib in previously untreated patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E2
54	2016-002482-54	A PHASE III, DOUBLE-BLINDED, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF ATEZOLIZUMAB PLUS COBIMETINIB AND VEMURAFENIB VERSUS PLACEBO PLUS COBIMETINIB AND VEMURAFENIB IN PREVIOUSLY UNTREATED BRAFV600 MUTATION-POSITIVE PATIENTS WITH METASTATIC OR UNRESECTABLE LOCALLY ADVANCED MELANOMA http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E2
55	2015-004849-11	Randomised study to investigate FOLFOXIRI plus cetuximab or FOLFOXIRI plus bevacizumab as first-line treatment of BRAF-mutated metastatic colorectal cancer (FIRE-4.5) - Randomisierte Studie zur Untersuchung von FOLFOXIRI plus Cetuximab oder FOLFOXIRI plus Bevacizumab als Erstlinientherapie des BRAF mutierten metastasierten kolorektalen Karzinoms(FIRE-4.5) http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E2
56	2015-001274-17	Clinical Trial of Nivolumab (BMS-936558) Combined with Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy as First-Line Therapy of Subjects with Histologically Confirmed Stage III (Unresectable) or Stage IV Melanoma http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E2
57	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) nonsmall cell lung cancer http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	Kein RCT

EU Clinical Trials Register (EU-CTR)

Nummer	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
01	2008-004148-35	Cilengitide and cetuximab in combination with platinum-based chemotherapy as first-line treatment for subjects with advanced NSCLC. Open-label, randomized, controlled, multicenter Phase II study investigating 2 cilengitide regimens in combination with cetuximab and platinum-based chemotherapy (cisplatin/vinorelbine or cisplatin/gemcitabine) compared to cetuximab and platinum-based chemotherapy alone as first-line treatment for patients with advanced NSCLC (CERTO). www.clinicaltrialsregister.eu	E2
02	2013-005014-34	A phase II, single arm, open-label, multicenter, study of oral LGX818 in patients with BRAF V600 mutant advanced non-small cell lung cancer that have progressed during or after at least one prior chemotherapy www.clinicaltrialsregister.eu	A1
03	2009-015068-32	Et fase II-forsøg med standardkemoterapi og panitumumab til pati-enter med metastaserende NSCL udvalgt på basis af mutationsstatus" - Phase II trial with standard chemotherapi and panutimumab to patients with metastatic NSCL chosen on the basis of status of mutation www.clinicaltrialsregister.eu	A1, A4
04	2011-003128-11	Phase II trial of dasatinib in subjects with advanced cancers harboring DDR2 mutation or inactivating B-RAF mutation www.clinicaltrialsregister.eu	E2
05	2011-000634-11	A Phase II, Open-label, Multicenter, Randomized Study to Assess the Efficacy and Safety of GSK1120212 Compared with Docetaxel in 2nd Line Subjects with Targeted Mutations (KRAS, NRAS, BRAF, MEK1) in Locally Advanced or Metastatic Nonsmall Cell Lung Cancer (NSCLC Stage IIIBwet-IV). www.clinicaltrialsregister.eu	E2
06	2011-004426-10	An open-label, phase II study of vemurafenib in patients with BRAF V600 mutation-positive cancers www.clinicaltrialsregister.eu	A1
07	2004-004707-38	A multicentre randomised phase II clinical trial comparing oxaliplatin (Eloxatin), capecitabine (Xeloda) and pre-operative radiotherapy with or without cetuximab followed by total mesorectal excision for the treatment of patients with magnetic resonance imaging (MRI) defined high risk rectal cancer. www.clinicaltrialsregister.eu	A1, E2
08	2014-001225-33	Secured access to vemurafenib for patients with tumors harboring BRAF genomic alterations. www.clinicaltrialsregister.eu	A1
09	2013-001699-39	A phase I, first time in human, open-label, dose escalation study to investigate the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of anti-HER3 monoclonal antibody GSK2849330 in subjects with advanced HER3-positive	A1, E2

Nummer	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
		solid tumors www.clinicaltrialsregister.eu	
10	2013-003299-10	Phase I/II study with the combination of dacomitinib and PD-0325901 in metastatic KRAS mutation positive colorectal, non-small cell lung and pancreatic cancer www.clinicaltrialsregister.eu	A1, E2
11	2014-002209-39	Phase I/II study with lapatinib plus trametinib in patients with metastatic KRAS mutant colorectal, non-small cell lung and pancreatic cancer www.clinicaltrialsregister.eu	A1, E2
12	2006-006079-19	A Phase III Randomised Double-blind Study Comparing Sorafenib With Placebo In Patients With Resected Primary Renal Cell Carcinoma at High or Intermediate Risk of Relapse www.clinicaltrialsregister.eu	A1, E2
13	2014-002613-31	A Phase Ib/IIa study of AZD2014 in combination with Selumetinib in patients with advanced cancers. www.clinicaltrialsregister.eu	A1
14	2011-004901-25	GSK1120212 is currently being developed for a number of solid tumors, including metastatic BRAF-mutant melanoma (Phase 3), pancreatic cancer (Phase 2) and non small cell lung cancer (Phase 2), and in hematological malignancies, including acute-myeloid leukemia (AML) or chronic myelo-monocytic leukemia (CMML). www.clinicaltrialsregister.eu	E2
15	2011-004188-65	Potentially resectable metastatic colorectal cancer with wild-type KRAS and BRAF: alternating chemotherapy plus cetuximab - A randomised phase II trial - Nordic 7.6 www.clinicaltrialsregister.eu	A1, E2
16	2014-004299-41	ERbitux MEtastatic colorectal cancer Strategy Study: A phase III randomized two arm study with FOLFIRI + Cetuximab until disease progression compared to FOLFIRI + Cetuximab for 8 cycles followed by Cetuximab alone until disease progression in first line treatment of patients with RAS and BRAF wild type metastatic colorectal cancer. www.clinicaltrialsregister.eu	A1, E2
17	2015-000449-21	A Phase I/II, open label, multicenter study of the safety and efficacy of LAG525 single agent and in combination with PDR001 administered to patients with advanced malignancies www.clinicaltrialsregister.eu	A1, E2
18	2014-003929-17	Open label multicenter Phase I/II study of the safety and efficacy of PDR001 administered to patients with advanced malignancies www.clinicaltrialsregister.eu	A1, E2
19	2014-001286-28	A Single-Arm, Open-Label, Multicenter Clinical Trial with Nivolumab (BMS-936558) for Subjects with	A1, E2

Nummer	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
		Histologically Confirmed Stage III (unresectable) or Stage IV Melanoma Progressing After Prior Treatment Containing an Anti-CTLA-4 Monoclonal Antibody www.clinicaltrialsregister.eu	
20	2015-001274-17	Clinical Trial of Nivolumab (BMS-936558) Combined with Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy as First-Line Therapy of Subjects with Histologically Confirmed Stage III (Unresectable) or Stage IV Melanoma www.clinicaltrialsregister.eu	A1, E2
21	2014-003277-42	A Phase I/II Study of MCLA-128, a full length IgG1 Bispecific Antibody Targeting HER2 and HER3, in Patients with Solid Tumors www.clinicaltrialsregister.eu	A1, E2
22	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 www.clinicaltrialsregister.eu	Kein RCT

International Clincal Trials Registry Platform (ICTRP)

Nummer	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
1	DRKS00006295	Local ablation of liver and lung metastases in patients with colorectal cancer after failure of first- or later-line systemic chemotherapy – a prospective trial http://www.who.int/trialsearch	A1, E2
2	NCT02672358	Study of Efficacy and Safety of Dabrafenib and Trametinib Combination Therapy in Japanese Patients With BRAF V600E Stage IV NSCLC http://www.who.int/trialsearch	A1
3	ACTRN12615000998549	Lung Cancer Epidermal Growth Factor (EGFR) Gene Mutation Testing in New Zealand http://www.who.int/trialsearch	A1, E3
4	EUCTR2014-001225-33-FR	Secured access to vemurafenib for patients with tumors harboring BRAF genomic alterations. - AcSé Vemurafenib http://www.who.int/trialsearch	A1
5	NCT02304809	Phase 2 Study Assessing Secured Access to Vemurafenib for Patients With Tumors Harboring BRAF Genomic Alterations http://www.who.int/trialsearch	A1
6	ACTRN12614000486628	EVICT: The erlotinib and vemurafenib in combination trial. A Phase I/II Trial of the combination of BRAF and EGFR inhibition in BRAF V600E mutant colorectal, advanced or metastatic lung adenocarcinoma and other cancers. http://www.who.int/trialsearch	A1
7	NCT02109653	Efficacy and Safety of LGX818 in Patients With Advanced or Metastatic BRAF V600 Mutant NSCLC http://www.who.int/trialsearch	A1
8	EUCTR2013-005014-34-IT	A study evaluating novel BRAF inhibitor encorafenib (LGX818) when used as single agent in patients with advanced or metastatic BRAF V600 mutant non-small cell lung carcinoma. http://www.who.int/trialsearch	A1
9	NCT01700582	French National Observatory of the Patients With Non-small Cell Lung (NSCLC) and Molecular Testings http://www.who.int/trialsearch	E2
10	EUCTR2011-004901-25-Outside-EU/EEA	A study to compare the tablet and oral solution formulations of GSK1120212 in cancer patients http://www.who.int/trialsearch	E3
11	EUCTR2011-004426-10-GB	An open-label, phase II study of vemurafenib in patients with BRAF V600 mutation-positive cancers http://www.who.int/trialsearch	A1

Nummer	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
12	EUCTR2011-004426-10-ES	An open-label, phase II study of vemurafenib in patients with BRAF V600 mutation-positive cancers http://www.who.int/trialsearch	A1
13	EUCTR2011-004426-10-DE	An open-label, phase II study of vemurafenib in patients with BRAF V600 mutation-positive cancers http://www.who.int/trialsearch	A1
14	EUCTR2011-003128-11-DE	Phase II trial of dasatinib in subjects with advanced cancers harboring DDR2 mutation or inactivating B-RAF mutation http://www.who.int/trialsearch	E2
15	EUCTR2011-003128-11-GB	Phase II trial of dasatinib in subjects with advanced cancers harboring DDR2 mutation or inactivating B-RAF mutation http://www.who.int/trialsearch	E2
16	EUCTR2011-003128-11-PL	Phase II trial of dasatinib in subjects with advanced cancers harboring DDR2 mutation or inactivating B-RAF mutation http://www.who.int/trialsearch	E2
17	NCT01514864	Trial of Dasatinib in Subjects With Advanced Cancers Harboring DDR2 Mutation or Inactivating B-RAF Mutation http://www.who.int/trialsearch	E2
18	EUCTR2011-000634-11-GR	A Study to Test a New Drug (GSK1120212) to Treat Lung Cancer http://www.who.int/trialsearch	E2
19	EUCTR2011-000634-11-ES	A Study to Test a New Drug (GSK1120212) to Treat Lung Cancer http://www.who.int/trialsearch	E2
20	EUCTR2011-000634-11-NL	A Study to Test a New Drug (GSK1120212) to Treat Lung Cancer http://www.who.int/trialsearch	E2
21	EUCTR2011-000634-11-HU	A Study to Test a New Drug (GSK1120212) to Treat Lung Cancer http://www.who.int/trialsearch	E2
22	EUCTR2011-000634-11-IT	A Study to Test a New Drug (GSK1120212) to Treat Lung Cancer http://www.who.int/trialsearch	E2
23	NCT01362296	An Open-label Study of GSK1120212 Compared With Docetaxel in Stage IV KRAS-mutant Non-small Cell Lung Cancer http://www.who.int/trialsearch	E2
24	NCT01124669	Biomarkers in Blood Samples From Patients With Refractory Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated With Sorafenib Tosylate	A1

Nummer	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
		http://www.who.int/trialsearch	
25	NCT00098540	Sorafenib in Treating Patients With Stage IIIB or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer http://www.who.int/trialsearch	A1, E2
26	NCT03049618	Recombinant EphB4-HSA Fusion Protein and Pembrolizumab, MK-3475 http://www.who.int/trialsearch	A1
27	NCT02974725	Study of LXH254 and LTT462 in NSCLC http://www.who.int/trialsearch	A1
28	EUCTR2011-001161-41-DE	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.who.int/trialsearch	Kein RCT
29	EUCTR2011-001161-41-GB	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.who.int/trialsearch	Kein RCT
30	EUCTR2011-001161-41-ES	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.who.int/trialsearch	Kein RCT
31	EUCTR2011-001161-41-NL	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.who.int/trialsearch	Kein RCT
32	NCT01336634	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.who.int/trialsearch	Kein RCT

Clinicaltrials.gov

Nummer	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
1	NCT02109653	Efficacy and Safety of LGX818 in Patients With Advanced or Metastatic BRAF V600 Mutant NSCLC https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02109653	A1
2	NCT02672358	Study of Efficacy and Safety of Dabrafenib and Trametinib Combination Therapy in Japanese Patients With BRAF V600E Stage IV NSCLC https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02672358	A1
3	NCT01514864	Trial of Dasatinib in Patients With Advanced Cancers Harboring DDR2 Mutation or Inactivating B-RAF Mutation https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01514864	E2
4	NCT01124669	Biomarkers in Blood Samples From Patients With Refractory Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated With Sorafenib Tosylate https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01124669	A1
5	NCT01362296	An Open-label Study of GSK1120212 Compared With Docetaxel in Stage IV KRAS-mutant Non-small Cell Lung Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01362296	E2, E3
6	NCT02974725	A Phase Ib Study of LXH254 and LTT462 in NSCLC https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02974725	A1
7	NCT02961283	Study of ASN003 in Subjects With Advanced Solid Tumors https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02961283	A1
8	NCT02281214	NGS Genome Analysis in Personalisation of Lung Cancer Treatment https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02281214	A1, E3
9	NCT01922583	AUY922 in Patient With Stage IV NSCLC https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01922583	A1
10	NCT02038348	Interest of the 18F-DOPA-PET Imaging in Metastatic Melanoma Treated With B-RAF Inhibitors: a Pilot Study https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02038348	A1, E2
11	NCT02381808	Study on Potential Biomarkers Associated With Clinical Phenotype of EGFR-TKIs in No-small Cell Lung Cancer in China https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02381808	A1, E3
12	NCT02810262	Association of Bone and Metabolic Parameters With Overall Survival in Patients With Bone Metastases From Adenocarcinoma Lung Cancer (POUMOS) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02810262	A1, E2
13	NCT01491633	Dasatinib in Advanced Squamous Cell Lung Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01491633	E2
14	NCT01774526	Molecular Epidemiology of Lung Adenocarcinoma in Multi-ethnic Asian Phenotype https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01774526	A1

Nummer	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
15	NCT01100840	A Retrospective Study of Biomarkers in Non-Small Cell Lung Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01100840	A1
16	NCT01306045	Molecular Profiling and Targeted Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer, Small Cell Lung Cancer, and Thymic Malignancies https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01306045	A1
17	NCT02299622	Personalized Sequence for Thoracic, Esophageal, and H&N Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02299622	A1, E3
18	NCT02279004	A Prospective Study of Plasma Genotyping as a Noninvasive Biomarker for Genotype-directed Cancer Care https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02279004	A1
19	NCT00888134	Selumetinib in Cancers With BRAF Mutations https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00888134	E2, E3
20	NCT02475213	Safety Study of Enoblituzumab (MGA271) in Combination With Pembrolizumab in Refractory Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02475213	A1, E2, E3
21	NCT02012231	Phase I/IIa Study to Evaluate the Safety, PK, PD, and Preliminary Efficacy of PLX8394 in Patients With Advanced Cancers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02012231	A1
22	NCT01155453	A Study to Investigate Safety, Pharmacokinetics (PK) and Pharmacodynamics (PD) of BKM120 Plus GSK1120212 in Selected Advanced Solid Tumor Patients https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01155453	A1
23	NCT02314481	Deciphering Antitumour Response and Resistance With INtratumour Heterogeneity https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02314481	A1
24	NCT00451880	Study of XL281 in Adults With Solid Tumors https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00451880	A1, E3
25	NCT01363232	Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of BKM120 Plus MEK162 in Selected Advanced Solid Tumor Patients https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01363232	A1
26	NCT02795156	Study to Assess the Activity of Molecularly Matched Targeted Therapies in Select Tumor Types Based on Genomic Alterations https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02795156	A1
27	NCT02294578	Salivary Biomarkers for Non-small Cell Lung Cancer Detection https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02294578	A1, E3
28	NCT01838577	Genetics of EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) Mutation Study https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01838577	A1, E2, E3

Nummer	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
29	NCT02857270	A Study of LY3214996 Administered Alone or in Combination With Other Agents in Participants With Advanced/Metastatic Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02857270	A1
30	NCT00687622	Open-label Study to Investigate the Safety, PK, and Pharmacodynamics of GSK1120212 in Subjects With Solid Tumors or Lymphoma https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00687622	A1
31	NCT02276027	A Phase II, Open Label, Multiple Arm Study of AUY922, BYL719, INC280, LDK378 and MEK162 in Chinese Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02276027	A1
32	NCT01449058	A Phase Ib Study of MEK162 Plus BYL719 in Adult Patients With Selected Advanced Solid Tumors https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01449058	A1
33	NCT01038037	First-Line Chemotherapy and Panitumumab in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01038037	A1
34	NCT01337765	Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of BEZ235 Plus MEK162 in Selected Advanced Solid Tumor Patients https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01337765	A1
35	NCT01588860	Mutation Analysis and Copy Number Changes of KRAS and BRAF Gene in Taiwanese Cases of Biliary Tact Adenocarcinoma https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01588860	A1, E2
36	NCT02281760	Dabrafenib and Trametinib in People With BRAF V600E Mutation Positive Lesions in Erdheim Chester Disease https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02281760	A1, E2
37	NCT02313012	Safety and PK Study of CC-90003 in Relapsed/Refractory Solid Tumors https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02313012	A1
38	NCT01877811	Study of RXDX-105 (RET and BRAF Inhibitor) in Patients With Advanced Solid Tumors https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01877811	A1
39	NCT00098254	BAY 43-9006 (Sorafenib) to Treat Relapsed Non-Small Cell Lung Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00098254	E2
40	NCT02171286	The Oncopanel Pilot (TOP) Study https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02171286	A1, E3
41	NCT02788669	LRP1 and Colon Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02788669	A1, E2
42	NCT01324258	Trial of GSK1120212 and GSK1120212 in Combination With GEM in Japanese Subjects With Solid Tumors https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01324258	A1, E2

Nummer	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
43	NCT02670707	Vinblastine/Prednisone Versus Single Therapy With Cytarabine for Langerhans Cell Histiocytosis (LCH) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02670707	A1, E2
44	NCT02196181	Dabrafenib and Trametinib in Treating Patients With Stage III-IV BRAF Mutant Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02196181	A1, E2
45	NCT02164916	S1406 Phase II Study of Irinotecan and Cetuximab With or Without Vemurafenib in BRAF Mutant Metastatic Colorectal Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02164916	A1, E2
46	NCT02465060	NCI-MATCH: Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors or Lymphomas https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02465060	A1, E2
47	NCT01360931	The Roles of Neutrophil Elastase in Lung Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01360931	A1, E2
48	NCT02523040	A Study of Lenalidomide for Adult Histiocyte Disorders https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02523040	A1, E2
49	NCT01879462	A First Time in Human Study to Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Single & Repeat Escalating Doses of GSK2878175 in Healthy Subjects https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01879462	A1, E2
50	NCT00098540	Sorafenib in Treating Patients With Stage IIIB or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00098540	A1
51	NCT02014571	Study to Assess the Safety, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of Repeat Doses of GSK2878175 in Subjects With Chronic Hepatitis C. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02014571	A1, E2
52	NCT00064350	Sorafenib in Treating Patients With Refractory Non-Small Cell Lung Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00064350	E2
53	NCT01585415	Vemurafenib and White Blood Cell Therapy for Advanced Melanoma https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01585415	A1, E2
54	NCT02508077	FOLFIRI and Panitumumab in Treating Patients With RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02508077	A1, E2
55	NCT00338377	Lymphodepletion Plus Adoptive Cell Transfer With or Without Dendritic Cell Immunization in Patients With Metastatic Melanoma https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00338377	A1, E2
56	NCT02034110	Efficacy and Safety of the Combination Therapy of Dabrafenib and Trametinib in Subjects With BRAF V600E-	A1, E2

Nummer	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
		Mutated Rare Cancers https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02034110	
57	NCT01640405	Study of 5-Fluorouracil/Leucovorin/Oxaliplatin (FOLFOX) + Bevacizumab Versus 5-Fluorouracil/Leucovorin/Oxaliplatin/Irinotecan (FOLFOXIRI) + Bevacizumab as First Line Treatment of Patients With Metastatic Colorectal Cancer Not Previously Treated and With Three or More Circulating Tumoral Cells https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01640405	A1, E2
58	NCT01240590	A Phase I/II Trial of Crolibulin (EPC2407) Plus Cisplatin in Adults With Solid Tumors With a Focus on Anaplastic Thyroid Cancer (ATC) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01240590	E2
59	NCT01166126	Temsirolimus/AZD 6244 for Treatment-naive With BRAF Mutant Unresectable Stage IV https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01166126	E2
60	NCT02506153	High-Dose Recombinant Interferon Alfa-2B, Ipilimumab, or Pembrolizumab in Treating Patients With Stage III-IV High Risk Melanoma That Has Been Removed by Surgery https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02506153	A1, E2
61	NCT01596140	Vemurafenib in Combination With Everolimus or Temsirolimus With Advanced Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01596140	A1
62	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 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02224781	A1, E2
63	NCT02306850	Neoadjuvant Pembrolizumab for Unresectable Stage III and Unresectable Stage IV Melanoma https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02306850	A1, E2
64	NCT01280643	Combination Chemotherapy and Cetuximab or Bevacizumab in Treating Patients With Metastatic Colorectal Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01280643	A1, E2
65	NCT01940809	Ipilimumab With or Without Dabrafenib, Trametinib, and/or Nivolumab in Treating Patients With Melanoma That Is Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01940809	A1, E2
66	NCT02143050	Study of Dabrafenib, Trametinib and Metformin for Melanoma Patients https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02143050	A1, E2
67	NCT00836810	Timed Release Tablet Prednisone in Polymyalgia Rheumatica https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00836810	A1, E2
68	NCT01638676	A Phase I/II Trial of Vemurafenib and Metformin to Melanoma Patients	A1, E2

Nummer	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01638676	
69	NCT02700763	[18F]Dabrafenib Molecular Imaging in Melanoma Brain Metastasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02700763	A1, E2
70	NCT01502410	Sorafenib Tosylate in Treating Younger Patients With Relapsed or Refractory Rhabdomyosarcoma, Wilms Tumor, Liver Cancer, or Thyroid Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01502410	E1, E2
71	NCT00474929	Sorafenib and Everolimus in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma or Multiple Myeloma https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00474929	E2
72	NCT01588678	A Open-Label, Multiple Ascending Dose Study of DS-3078a, an Oral TORC1/2 Kinase Inhibitor, in Subjects With Advanced Solid Tumors or Lymphomas https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01588678	A1, E2
73	NCT02455245	A Study Comparing Two Carboplatin Containing Regimens for Children and Young Adults With Previously Untreated Low Grade Glioma https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02455245	A1, E1, E2
74	NCT00541840	Phase I-II Trial of Sorafenib in Combination With Ifosfamide in Soft Tissue Sarcoma https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00541840	A1, E2
75	NCT00837148	Sorafenib and Dacarbazine in Soft Tissue Sarcoma https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00837148	E2
76	NCT01700582	French National Observatory of the Patients With Non-small Cell Lung (NSCLC) and Molecular Testings https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01700582	A1, E2
77	NCT03049618	Recombinant EphB4-HSA Fusion Protein and Pembrolizumab, MK-3475 https://clinicaltrials.gov/show/NCT03049618	A1
78	NCT03004625	Daclatasvir, Asunaprevir Plus Ribavirin for HCV Genotype 1b Without NS5A RAV https://clinicaltrials.gov/show/NCT03004625	A1, E2
79	NCT01336634	Study of Selective BRAF Kinase Inhibitor Dabrafenib Monotherapy Twice Daily and in Combination With Dabrafenib Twice Daily and Trametinib Once Daily in Combination Therapy in Subjects With BRAF V600E Mutation Positive Metastatic (Stage IV) Non-small Cell Lung Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/ NCT01336634	Kein RCT

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

Analog zu Anhang 4-D1

Klinische Prüfungen PharmNet.Bund

Nummer	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
01	2015-002971-12	A Phase Ib/II Open-label, Multi-center Study of the Safety and Efficacyof IMCgp100 in Combination with Durvalumab (MEDI4736) or Tremelimumab or the Combination of Durvalumab and Tremelimumab Compared to IMCgp100 Alone in Patients with Advanced Melanoma - Eine offene, multizentrische Phase-Ib/II-Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit von IMCgp100 in Kombination mit Durvalumab (MEDI4736) oder Tremelimumab oder einer kombinierten Gabe von Durvalumab und Tremelimumab im Vergleich zu IMCgp100 alleine bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
02	2015-005097-37	A phase II, multicenter, open-label, randomized-controlled trial evaluating the efficacy and safety of a sequencing schedule of cobimetinib plus vemurafenib followed by immunotherapy with an anti- PD-L1 antibody atezolizumab for the treatment in patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma - Multizentrische, offene, randomisierte, klinische Prüfung der Phase II zur Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit einer sequentiellen Therapie mit Cobimetinib plus Vemurafenib gefolgt von einer Immuntherapie mit dem PD-L1-Antikörper Atezolizumab zur Behandlung von Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Melanom mit BRAFV600 Mutation http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
03	2015-004920-67	Phase IIIb/IV, Randomized, Double Blinded, Study of Nivolumab 3 mg/kg in Combination with Ipilimumab 1 mg/kg vs Nivolumab 1 mg/kg in Combination with Ipilimumab 3 mg/kg in Subjects with Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
04	2015-000449-21	A Phase I/II, open label, multicenter study of the safety and efficacy of LAG525 single agent and in combination with PDR001 administered to patients with advanced malignancies http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
05	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 Children and Adolescent Subjects with Advanced BRAF V600-Mutation Positive Solid Tumors. http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E1
06	2014-000185-22	A Phase 1b/3, Multicenter, Trial of Talimogene Laherparepvec in Combination With Pembrolizumab	A1, E2

Nummer	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
		(MK-3475) for Treatment of Unresectable, Stage IIIB to IVM1c Melanoma (MASTERKEY-265) http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	
07	2014-003929-17	Open label multicenter Phase I/II study of the safety and efficacy of PDR001 administered to patients with advanced malignancies http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
08	2014-004944-37	Adjuvant immunotherapy with anti-PD-1 monoclonal antibody Pembrolizumab (MK-3475) versus placebo after complete resection of high-risk Stage III melanoma: A randomized, double-blind Phase 3 trial of the EORTC Melanoma Group http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
09	2014-003233-26	A Pivotal Multicenter Trial of Moxetumomab Pasudotox in Relapsed/Refractory Hairy Cell Leukemia http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
10	2014-001167-12	A Phase II Randomized, Double-Blind Trial of Immunotherapy with Nivolumab or Nivolumab plus Ipilimumab versus Double-Placebo Control as a Post-Surgical/Post-Radiation Treatment for Stage IV Melanoma with No Evidence of Disease - Randomisierte, doppelt-verblindete Placebo-kontrollierte Immuntherapie mit Nivolumab oder Nivolumab plus Ipilimumab oder Placebo-Kontrolle zur Behandlung von Patienten mit Melanom im Stadium IV ohne Krankheitsanzeichen (No Evidence of Disease) nach kompletter chirurgischer Entfernung oder Strahlentherapie http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
11	2013-003306-45	An open-label, uncontrolled, single arm phase II trial of BKM120 (Buparlisib) in patients with metastatic melanoma with brain metastases not eligible for surgery or radiosurgery - Offene unverblindete, nicht kontrollierte, einarmige klinische Prüfung der Phase II mit BKM120 (Buparlisib) in der Behandlung des zerebral metastasierten malignen Melanoms bei Patienten, bei denen ein chirurgischer oder radiochirurgischer Eingriff nicht in Frage kommt http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
12	2013-004458-34	A Phase I/II, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Nintedanib/Vargatef in Combination With Paclitaxel Chemotherapy for Treatment of Patients with BRAF Wildtype Metastatic Melanoma - Multizentrische, randomisierte, doppelt verblindete, placebo-kontrollierte Phase I/II-Studie zur Prüfung der Wirksamkeit und	A1, E2

Nummer	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
		Sicherheit von Nintedanib/Vargatef in Kombination mit Paclitaxel-Chemotherapie zur Behandlung von Patienten mit BRAF Wildtyp metastasiertem Melanom http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	
13	2014-001286-28	A Single-Arm, Open-Label, Multicenter Clinical Trial with Nivolumab (BMS936558) for Subjects with Histologically Confirmed Stage III(unresectable) or Stage IV Melanoma Progressing After Prior TreatmentContaining an Anti-CTLA-4 Monoclonal Antibody http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
14	2011-002545-35	A randomised phase 2 study of paclitaxel with or without GSK1120212 or pazopanib in advanced wt BRAF melanoma - Eine randomisierte Phase-II-Studie zum Vergleich von Paclitaxel mit oder ohne GSK1120212 oder Pazopanib bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom und mit BRAF "wildtyp"- Gen http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
15	2012-000307-32	A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Talimogene Laherparepvec and Ipilimumab Compared to Ipilimumab Alone in Subjects With Unresected, Stage IIIB-IV Melanoma http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
16	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/index.htm	A1, E2
17	2012-004798-17	Phase II, Multi-center, Open-label Study of Single-agent LGX818 Followed by a Rational Combination With Agents After Progression on LGX818, in Adult Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600 Melanoma http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
18	2012-004551-36	A phase Ib/II, multicenter, study of LEE011 in combination with LGX818 in adult patients with BRAF mutant melanoma http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
19	2012-004907-10	A Multicenter, Randomized, Controlled, Three-Arm, Phase III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Dosing Schedules of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Ipilimumab in Patients with Advanced Melanoma	E2

Nummer	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
		http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	
20	2013-000423-14	A Randomised, Double Blind Study to Compare the Complete Remission Rate Following a 5-Week Course of Selumetinib or Placebo and Single Dose Adjuvant Radioactive Iodine Therapy in Patients with Differentiated Thyroid Cancer http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
21	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/index.htm	A1, E2
22	2012-003144-80	AN OPEN-LABEL, EXTENSION (ROLLOVER) STUDY OF VEMURAFENIB IN PATIENTS WITH BRAFV600 MUTATION-POSITIVE MALIGNANCIES PREVIOUSLY ENROLLED IN AN ANTECEDENT VEMURAFENIB PROTOCOL http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1
23	2012-002138-35	A phase Ib/II multi-center, open-label, dose escalation study of LGX818 and cetuximab or LGX818, BYL719, and cetuximab in patients with BRAF mutant metastatic colorectal cancer http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
24	2011-002008-33	A PHASE I/II STUDY OF SUNITINIB IN YOUNG PATIENTSWITH ADVANCED GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
25	2012-003718-16	A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of BMS-936558 vs Dacarbazine in Subjects with Previously Untreated Unresectable or Metastatic MelanomaCountry specific Protocol Amendment 05, dated 09-Apr-2013.+ Pharmacogenetics Blood Sample Amendment 01- dated 20-sep-12, version 1.0 http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E2
26	2012-003008-11	A PHASE III, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF VEMURAFENIB VERSUS VEMURAFENIB PLUS GDC-0973 IN PREVIOUSLY UNTREATEDBRAFV600-MUTATION POSITIVE PATIENTS WITH UNRESECTABLE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC MELANOMA http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2

Nummer	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
27	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/index.htm	A1, E2
28	2012-000305-76	A phase Ib/II open-label, multi-center study of the combination of MEK162 plus AMG 479 (ganitumab) in adult patients with selected advanced solid tumors http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
29	2012-003030-17	Randomized, Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) versus Chemotherapy in Patients with Advanced Melanoma (KEYNOTE 002) http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E2
30	2011-004011-24	A PHASE III, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF VEMURAFENIB (RO5185426) ADJUVANT THERAPY IN PATIENTS WITH SURGICALLY RESECTED, CUTANEOUS BRAF-MUTANT MELANOMA AT HIGH RISK FOR RECURRENCE http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
31	2011-006088-23	A phase III, randomised, open-label study comparing the combination of the BRAF inhibitor, dabrafenib and the MEK inhibitor, trametinib to the BRAF inhibitor vemurafenib in subjects with unresectable (stage IIIc) or metastatic (stage IV) BRAF V600E/K mutation positive cutaneous melanoma http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
32	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/index.htm	A1, E2
33	2011-004426-10	An open-label, phase II study of vemurafenib in patients with BRAF V600 mutation-positive cancers http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm ☐	A1
34	2011-003128-11	Phase II trial of dasatinib in subjects with advanced cancers harboring DDR2 mutation or inactivating B-RAF mutation Pharmacogenetics Blood Amendment 1;Revised Protocol 02 incorporating amendment 05 http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-	A1, E2

Nummer	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
		pruefungen/index.htm	
35	2011-002611-29	A prospective phase I and consecutive phase II, twoarm,randomized multi-center trial of temsirolimus incombination with pioglitazone, etoricoxib andmetronomic low-dose trofosfamide versus dacarbazine(DTIC) in patients with advanced melanoma http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
36	2011-000874-67	An open-label, multicenter, single-arm, Phase I dose-escalation with efficacy tail extension study of vemurafenib (RO5185426) in pediatric patients with surgically incurable and unresectable Stage IIIC or Stage IV melanoma harboring BRAFV600 mutations http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
37	2011-000954-46	An open-label, single-arm, phase II, multicenter study to evaluatethe efficacy of vemurafenib in metastatic melanoma patients with brain metastases http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
38	2009-013279-23	In vivo response monitoring of treatment with the EGFR-monoclonal-antibody Cetuximab in metastatic colorectal cancer - a single center phase II study http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
39	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/index.htm	A1, E2
40	2009-015297-36	A Phase II (BRF113710) single-arm, open-label study of dabrafenib (GSK2118436) in BRAF mutant metastatic melanoma http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
41	2009-014591-21	A Randomized Phase 3 Study of Tasisulam Administered as an Intravenous Infusion on Day 1 of a 28-Day Cycle vs. Paclitaxel as Second-Line Treatment in Patients with Metastatic Melanoma http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
42	2009-009894-88	Lapatinib versus Lapatinib with Capecitabine as Second-line Treatment in Her2-Overexpressing Metastatic Gastro-Esophageal Cancer: A randomized phase II trial http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
43	2008-006344-19	A Phase II, Double-Blind, Randomised Study to Assess the Efficacy of AZD6244 (Hyd-Sulfate) in Combination	A1, E2

Nummer	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
		with Dacarbazine Compared with Dacarbazine Alone in First Line Patients with BRAF Mutation Positive Advanced Cutaneous or Unknown Primary Melanoma http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	
44	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/index.htm	A1, E2
45	2010-023526-21	An open-label, multicenter study to assess the safety of RO5185426 in patients with metastatic melanoma http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
46	2010-023412-13	A Phase II, open-label study to assess the safety and efficacy of oral MEK162 in adults with locally advanced and unresectable or metastatic malignant cutaneous melanoma, harboring BRAFV600 or NRAS mutations http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
47	2010-019526-14	An Open-Label, 2-Cohort, Multicenter, Phase 2 Study of E7080 in Previously Treated Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
48	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/index.htm	A1, E2
49	2009-012293-12	BRIM 3: A Randomized, Open-label, Controlled, Multicenter, Phase III Study in Previously untreated Patients with Unresectable Stage IIIC or Stage IV Melanoma with V600E BRAF mutation Receiving Vemurafenib (RO5185426) or Dacarbazine. http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
50	2010-021946-22	THE IPI - MULTIBASKET TRIAL IN ADVANCED OCULAR MELANOMA:PROSPECTIVE CLINICAL PHASE II MULTIBASKET STUDY IN OCULAR MELANOMA PATIENTS WITH ADVANCED DISEASE http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E2
51	2010-018850-11	Panitumumab in combination with cisplatin/gemcitabine chemotherapy in patients with cholangiocarcinomas - a	A1, E2

Nummer	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
		randomized clinical phase II study - PiCCA Study http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	
52	2009-016782-28	Panitumimab in combination with radiotherapy in patients with locally advanced RAS wildtype rectal cancer (clinical stages II and III) http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	A1, E2
53	2016-002794-35	A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study comparing the combination of PDR001, dabrafenib and trametinib versus placebo, dabrafenib and trametinib in previously untreated patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E2
54	2016-002482-54	A PHASE III, DOUBLE-BLINDED, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF ATEZOLIZUMAB PLUS COBIMETINIB AND VEMURAFENIB VERSUS PLACEBO PLUS COBIMETINIB AND VEMURAFENIB IN PREVIOUSLY UNTREATED BRAFV600 MUTATION-POSITIVE PATIENTS WITH METASTATIC OR UNRESECTABLE LOCALLY ADVANCED MELANOMA http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E2
55	2015-004849-11	Randomised study to investigate FOLFOXIRI plus cetuximab or FOLFOXIRI plus bevacizumab as first-line treatment of BRAF-mutated metastatic colorectal cancer (FIRE-4.5) - Randomisierte Studie zur Untersuchung von FOLFOXIRI plus Cetuximab oder FOLFOXIRI plus Bevacizumab als Erstlinientherapie des BRAF mutierten metastasierten kolorektalen Karzinoms(FIRE-4.5) http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E2
56	2015-001274-17	Clinical Trial of Nivolumab (BMS-936558) Combined with Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy as First-Line Therapy of Subjects with Histologically Confirmed Stage III (Unresectable) or Stage IV Melanoma http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm	E2

EU Clinical Trials Register (EU-CTR)

Nummer	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
01	2008-004148-35	Cilengitide and cetuximab in combination with platinum-based chemotherapy as first-line treatment for subjects with advanced NSCLC. Open-label, randomized, controlled, multicenter Phase II study investigating 2 cilengitide regimens in combination with cetuximab and platinum-based chemotherapy (cisplatin/vinorelbine or cisplatin/gemcitabine) compared to cetuximab and platinum-based chemotherapy alone as first-line treatment for patients with advanced NSCLC (CERTO). www.clinicaltrialsregister.eu	E2
02	2013-005014-34	A phase II, single arm, open-label, multicenter, study of oral LGX818 in patients with BRAF V600 mutant advanced non-small cell lung cancer that have progressed during or after at least one prior chemotherapy www.clinicaltrialsregister.eu	A1
03	2009-015068-32	Et fase II-forsøg med standardkemoterapi og panitumumab til pati-enter med metastaserende NSCL udvalgt på basis af mutationsstatus" - Phase II trial with standard chemotherapi and panutimumab to patients with metastatic NSCL chosen on the basis of status of mutation www.clinicaltrialsregister.eu	A1, A4
04	2011-003128-11	Phase II trial of dasatinib in subjects with advanced cancers harboring DDR2 mutation or inactivating B-RAF mutation www.clinicaltrialsregister.eu	E2
05	2011-000634-11	A Phase II, Open-label, Multicenter, Randomized Study to Assess the Efficacy and Safety of GSK1120212 Compared with Docetaxel in 2nd Line Subjects with Targeted Mutations (KRAS, NRAS, BRAF, MEK1) in Locally Advanced or Metastatic Nonsmall Cell Lung Cancer (NSCLC Stage IIIBwet-IV). www.clinicaltrialsregister.eu	E2
06	2011-004426-10	An open-label, phase II study of vemurafenib in patients with BRAF V600 mutation-positive cancers www.clinicaltrialsregister.eu	A1
07	2004-004707-38	A multicentre randomised phase II clinical trial comparing oxaliplatin (Eloxatin), capecitabine (Xeloda) and pre-operative radiotherapy with or without cetuximab followed by total mesorectal excision for the treatment of patients with magnetic resonance imaging (MRI) defined high risk rectal cancer. www.clinicaltrialsregister.eu	A1, E2
08	2014-001225-33	Secured access to vemurafenib for patients with tumors harboring BRAF genomic alterations. www.clinicaltrialsregister.eu	A1
09	2013-001699-39	A phase I, first time in human, open-label, dose escalation study to investigate the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of anti-HER3 monoclonal antibody GSK2849330 in subjects with advanced HER3-positive	A1, E2

Nummer	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
		solid tumors www.clinicaltrialsregister.eu	
10	2013-003299-10	Phase I/II study with the combination of dacomitinib and PD-0325901 in metastatic KRAS mutation positive colorectal, non-small cell lung and pancreatic cancer www.clinicaltrialsregister.eu	A1, E2
11	2014-002209-39	Phase I/II study with lapatinib plus trametinib in patients with metastatic KRAS mutant colorectal, non-small cell lung and pancreatic cancer www.clinicaltrialsregister.eu	A1, E2
12	2006-006079-19	A Phase III Randomised Double-blind Study Comparing Sorafenib With Placebo In Patients With Resected Primary Renal Cell Carcinoma at High or Intermediate Risk of Relapse www.clinicaltrialsregister.eu	A1, E2
13	2014-002613-31	A Phase Ib/IIa study of AZD2014 in combination with Selumetinib in patients with advanced cancers. www.clinicaltrialsregister.eu	A1
14	2011-004901-25	GSK1120212 is currently being developed for a number of solid tumors, including metastatic BRAF-mutant melanoma (Phase 3), pancreatic cancer (Phase 2) and non small cell lung cancer (Phase 2), and in hematological malignancies, including acute-myeloid leukemia (AML) or chronic myelo-monocytic leukemia (CMML). www.clinicaltrialsregister.eu	E2
15	2011-004188-65	Potentially resectable metastatic colorectal cancer with wild-type KRAS and BRAF: alternating chemotherapy plus cetuximab - A randomised phase II trial - Nordic 7.6 www.clinicaltrialsregister.eu	A1, E2
16	2014-004299-41	ERbitux MEtastatic colorectal cancer Strategy Study: A phase III randomized two arm study with FOLFIRI + Cetuximab until disease progression compared to FOLFIRI + Cetuximab for 8 cycles followed by Cetuximab alone until disease progression in first line treatment of patients with RAS and BRAF wild type metastatic colorectal cancer. www.clinicaltrialsregister.eu	A1, E2
17	2015-000449-21	A Phase I/II, open label, multicenter study of the safety and efficacy of LAG525 single agent and in combination with PDR001 administered to patients with advanced malignancies www.clinicaltrialsregister.eu	A1, E2
18	2014-003929-17	Open label multicenter Phase I/II study of the safety and efficacy of PDR001 administered to patients with advanced malignancies www.clinicaltrialsregister.eu	A1, E2
19	2014-001286-28	A Single-Arm, Open-Label, Multicenter Clinical Trial with Nivolumab (BMS-936558) for Subjects with	A1, E2

Nummer	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
		Histologically Confirmed Stage III (unresectable) or Stage IV Melanoma Progressing After Prior Treatment Containing an Anti-CTLA-4 Monoclonal Antibody www.clinicaltrialsregister.eu	
20	2015-001274-17	Clinical Trial of Nivolumab (BMS-936558) Combined with Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy as First-Line Therapy of Subjects with Histologically Confirmed Stage III (Unresectable) or Stage IV Melanoma www.clinicaltrialsregister.eu	A1, E2
21	2014-003277-42	A Phase I/II Study of MCLA-128, a full length IgG1 Bispecific Antibody Targeting HER2 and HER3, in Patients with Solid Tumors www.clinicaltrialsregister.eu	A1, E2

International Clincal Trials Registry Platform (ICTRP)

Nummer	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
1	DRKS00006295	Local ablation of liver and lung metastases in patients with colorectal cancer after failure of first- or later-line systemic chemotherapy – a prospective trial http://www.who.int/trialsearch	A1, E2
2	NCT02672358	Study of Efficacy and Safety of Dabrafenib and Trametinib Combination Therapy in Japanese Patients With BRAF V600E Stage IV NSCLC http://www.who.int/trialsearch	A1
3	ACTRN12615000998549	Lung Cancer Epidermal Growth Factor (EGFR) Gene Mutation Testing in New Zealand http://www.who.int/trialsearch	A1, E3
4	EUCTR2014-001225-33-FR	Secured access to vemurafenib for patients with tumors harboring BRAF genomic alterations. - AcSé Vemurafenib http://www.who.int/trialsearch	A1
5	NCT02304809	Phase 2 Study Assessing Secured Access to Vemurafenib for Patients With Tumors Harboring BRAF Genomic Alterations http://www.who.int/trialsearch	A1
6	ACTRN12614000486628	EVICT: The erlotinib and vemurafenib in combination trial. A Phase I/II Trial of the combination of BRAF and EGFR inhibition in BRAF V600E mutant colorectal, advanced or metastatic lung adenocarcinoma and other cancers. http://www.who.int/trialsearch	A1
7	NCT02109653	Efficacy and Safety of LGX818 in Patients With Advanced or Metastatic BRAF V600 Mutant NSCLC http://www.who.int/trialsearch	A1
8	EUCTR2013-005014-34-IT	A study evaluating novel BRAF inhibitor encorafenib (LGX818) when used as single agent in patients with advanced or metastatic BRAF V600 mutant non-small cell lung carcinoma. http://www.who.int/trialsearch	A1
9	NCT01700582	French National Observatory of the Patients With Non-small Cell Lung (NSCLC) and Molecular Testings http://www.who.int/trialsearch	E2
10	EUCTR2011-004901-25-Outside-EU/EEA	A study to compare the tablet and oral solution formulations of GSK1120212 in cancer patients http://www.who.int/trialsearch	E3
11	EUCTR2011-004426-10-GB	An open-label, phase II study of vemurafenib in patients with BRAF V600 mutation-positive cancers http://www.who.int/trialsearch	A1

Nummer	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
12	EUCTR2011-004426-10-ES	An open-label, phase II study of vemurafenib in patients with BRAF V600 mutation-positive cancers http://www.who.int/trialsearch	A1
13	EUCTR2011-004426-10-DE	An open-label, phase II study of vemurafenib in patients with BRAF V600 mutation-positive cancers http://www.who.int/trialsearch	A1
14	EUCTR2011-003128-11-DE	Phase II trial of dasatinib in subjects with advanced cancers harboring DDR2 mutation or inactivating B-RAF mutation http://www.who.int/trialsearch	E2
15	EUCTR2011-003128-11-GB	Phase II trial of dasatinib in subjects with advanced cancers harboring DDR2 mutation or inactivating B-RAF mutation http://www.who.int/trialsearch	E2
16	EUCTR2011-003128-11-PL	Phase II trial of dasatinib in subjects with advanced cancers harboring DDR2 mutation or inactivating B-RAF mutation http://www.who.int/trialsearch	E2
17	NCT01514864	Trial of Dasatinib in Subjects With Advanced Cancers Harboring DDR2 Mutation or Inactivating B-RAF Mutation http://www.who.int/trialsearch	E2
18	EUCTR2011-000634-11-GR	A Study to Test a New Drug (GSK1120212) to Treat Lung Cancer http://www.who.int/trialsearch	E2
19	EUCTR2011-000634-11-ES	A Study to Test a New Drug (GSK1120212) to Treat Lung Cancer http://www.who.int/trialsearch	E2
20	EUCTR2011-000634-11-NL	A Study to Test a New Drug (GSK1120212) to Treat Lung Cancer http://www.who.int/trialsearch	E2
21	EUCTR2011-000634-11-HU	A Study to Test a New Drug (GSK1120212) to Treat Lung Cancer http://www.who.int/trialsearch	E2
22	EUCTR2011-000634-11-IT	A Study to Test a New Drug (GSK1120212) to Treat Lung Cancer http://www.who.int/trialsearch	E2
23	NCT01362296	An Open-label Study of GSK1120212 Compared With Docetaxel in Stage IV KRAS-mutant Non-small Cell Lung Cancer http://www.who.int/trialsearch	E2
24	NCT01124669	Biomarkers in Blood Samples From Patients With Refractory Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated With Sorafenib Tosylate	A1

Nummer	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
		http://www.who.int/trialsearch	
25	NCT00098540	Sorafenib in Treating Patients With Stage IIIB or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer http://www.who.int/trialsearch	A1, E2
26	NCT03049618	Recombinant EphB4-HSA Fusion Protein and Pembrolizumab, MK-3475 http://www.who.int/trialsearch	A1
27	NCT02974725	Study of LXH254 and LTT462 in NSCLC http://www.who.int/trialsearch	A1

Clinicaltrials.gov

Nummer	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
1	NCT02109653	Efficacy and Safety of LGX818 in Patients With Advanced or Metastatic BRAF V600 Mutant NSCLC https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02109653	A1
2	NCT02672358	Study of Efficacy and Safety of Dabrafenib and Trametinib Combination Therapy in Japanese Patients With BRAF V600E Stage IV NSCLC https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02672358	A1
3	NCT01514864	Trial of Dasatinib in Patients With Advanced Cancers Harboring DDR2 Mutation or Inactivating B-RAF Mutation https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01514864	E2
4	NCT01124669	Biomarkers in Blood Samples From Patients With Refractory Non-Small Cell Lung Cancer Previously Treated With Sorafenib Tosylate https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01124669	A1
5	NCT01362296	An Open-label Study of GSK1120212 Compared With Docetaxel in Stage IV KRAS-mutant Non-small Cell Lung Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01362296	E2, E3
6	NCT02974725	A Phase Ib Study of LXH254 and LTT462 in NSCLC https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02974725	A1
7	NCT02961283	Study of ASN003 in Subjects With Advanced Solid Tumors https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02961283	A1
8	NCT02281214	NGS Genome Analysis in Personalisation of Lung Cancer Treatment https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02281214	A1, E3
9	NCT01922583	AUY922 in Patient With Stage IV NSCLC https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01922583	A1
10	NCT02038348	Interest of the 18F-DOPA-PET Imaging in Metastatic Melanoma Treated With B-RAF Inhibitors: a Pilot Study https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02038348	A1, E2
11	NCT02381808	Study on Potential Biomarkers Associated With Clinical Phenotype of EGFR-TKIs in No-small Cell Lung Cancer in China https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02381808	A1, E3
12	NCT02810262	Association of Bone and Metabolic Parameters With Overall Survival in Patients With Bone Metastases From Adenocarcinoma Lung Cancer (POUMOS) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02810262	A1, E2
13	NCT01491633	Dasatinib in Advanced Squamous Cell Lung Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01491633	E2
14	NCT01774526	Molecular Epidemiology of Lung Adenocarcinoma in Multi-ethnic Asian Phenotype https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01774526	A1

Nummer	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
15	NCT01100840	A Retrospective Study of Biomarkers in Non-Small Cell Lung Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01100840	A1
16	NCT01306045	Molecular Profiling and Targeted Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer, Small Cell Lung Cancer, and Thymic Malignancies https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01306045	A1
17	NCT02299622	Personalized Sequence for Thoracic, Esophageal, and H&N Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02299622	A1, E3
18	NCT02279004	A Prospective Study of Plasma Genotyping as a Noninvasive Biomarker for Genotype-directed Cancer Care https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02279004	A1
19	NCT00888134	Selumetinib in Cancers With BRAF Mutations https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00888134	E2, E3
20	NCT02475213	Safety Study of Enoblituzumab (MGA271) in Combination With Pembrolizumab in Refractory Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02475213	A1, E2, E3
21	NCT02012231	Phase I/IIa Study to Evaluate the Safety, PK, PD, and Preliminary Efficacy of PLX8394 in Patients With Advanced Cancers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02012231	A1
22	NCT01155453	A Study to Investigate Safety, Pharmacokinetics (PK) and Pharmacodynamics (PD) of BKM120 Plus GSK1120212 in Selected Advanced Solid Tumor Patients https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01155453	A1
23	NCT02314481	Deciphering Antitumour Response and Resistance With INtratumour Heterogeneity https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02314481	A1
24	NCT00451880	Study of XL281 in Adults With Solid Tumors https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00451880	A1, E3
25	NCT01363232	Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of BKM120 Plus MEK162 in Selected Advanced Solid Tumor Patients https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01363232	A1
26	NCT02795156	Study to Assess the Activity of Molecularly Matched Targeted Therapies in Select Tumor Types Based on Genomic Alterations https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02795156	A1
27	NCT02294578	Salivary Biomarkers for Non-small Cell Lung Cancer Detection https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02294578	A1, E3
28	NCT01838577	Genetics of EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) Mutation Study https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01838577	A1, E2, E3

Nummer	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
29	NCT02857270	A Study of LY3214996 Administered Alone or in Combination With Other Agents in Participants With Advanced/Metastatic Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02857270	A1
30	NCT00687622	Open-label Study to Investigate the Safety, PK, and Pharmacodynamics of GSK1120212 in Subjects With Solid Tumors or Lymphoma https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00687622	A1
31	NCT02276027	A Phase II, Open Label, Multiple Arm Study of AUY922, BYL719, INC280, LDK378 and MEK162 in Chinese Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02276027	A1
32	NCT01449058	A Phase Ib Study of MEK162 Plus BYL719 in Adult Patients With Selected Advanced Solid Tumors https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01449058	A1
33	NCT01038037	First-Line Chemotherapy and Panitumumab in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01038037	A1
34	NCT01337765	Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of BEZ235 Plus MEK162 in Selected Advanced Solid Tumor Patients https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01337765	A1
35	NCT01588860	Mutation Analysis and Copy Number Changes of KRAS and BRAF Gene in Taiwanese Cases of Biliary Tact Adenocarcinoma https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01588860	A1, E2
36	NCT02281760	Dabrafenib and Trametinib in People With BRAF V600E Mutation Positive Lesions in Erdheim Chester Disease https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02281760	A1, E2
37	NCT02313012	Safety and PK Study of CC-90003 in Relapsed/Refractory Solid Tumors https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02313012	A1
38	NCT01877811	Study of RXDX-105 (RET and BRAF Inhibitor) in Patients With Advanced Solid Tumors https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01877811	A1
39	NCT00098254	BAY 43-9006 (Sorafenib) to Treat Relapsed Non-Small Cell Lung Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00098254	E2
40	NCT02171286	The Oncopanel Pilot (TOP) Study https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02171286	A1, E3
41	NCT02788669	LRP1 and Colon Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02788669	A1, E2
42	NCT01324258	Trial of GSK1120212 and GSK1120212 in Combination With GEM in Japanese Subjects With Solid Tumors https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01324258	A1, E2

Nummer	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
43	NCT02670707	Vinblastine/Prednisone Versus Single Therapy With Cytarabine for Langerhans Cell Histiocytosis (LCH) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02670707	A1, E2
44	NCT02196181	Dabrafenib and Trametinib in Treating Patients With Stage III-IV BRAF Mutant Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02196181	A1, E2
45	NCT02164916	S1406 Phase II Study of Irinotecan and Cetuximab With or Without Vemurafenib in BRAF Mutant Metastatic Colorectal Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02164916	A1, E2
46	NCT02465060	NCI-MATCH: Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors or Lymphomas https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02465060	A1, E2
47	NCT01360931	The Roles of Neutrophil Elastase in Lung Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01360931	A1, E2
48	NCT02523040	A Study of Lenalidomide for Adult Histiocyte Disorders https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02523040	A1, E2
49	NCT01879462	A First Time in Human Study to Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Single & Repeat Escalating Doses of GSK2878175 in Healthy Subjects https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01879462	A1, E2
50	NCT00098540	Sorafenib in Treating Patients With Stage IIIB or Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00098540	A1
51	NCT02014571	Study to Assess the Safety, Pharmacokinetics, and Antiviral Activity of Repeat Doses of GSK2878175 in Subjects With Chronic Hepatitis C. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02014571	A1, E2
52	NCT00064350	Sorafenib in Treating Patients With Refractory Non-Small Cell Lung Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00064350	E2
53	NCT01585415	Vemurafenib and White Blood Cell Therapy for Advanced Melanoma https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01585415	A1, E2
54	NCT02508077	FOLFIRI and Panitumumab in Treating Patients With RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02508077	A1, E2
55	NCT00338377	Lymphodepletion Plus Adoptive Cell Transfer With or Without Dendritic Cell Immunization in Patients With Metastatic Melanoma https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00338377	A1, E2
56	NCT02034110	Efficacy and Safety of the Combination Therapy of Dabrafenib and Trametinib in Subjects With BRAF V600E-	A1, E2

Nummer	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
		Mutated Rare Cancers https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02034110	
57	NCT01640405	Study of 5-Fluorouracil/Leucovorin/Oxaliplatin (FOLFOX) + Bevacizumab Versus 5-Fluorouracil/Leucovorin/Oxaliplatin/Irinotecan (FOLFOXIRI) + Bevacizumab as First Line Treatment of Patients With Metastatic Colorectal Cancer Not Previously Treated and With Three or More Circulating Tumoral Cells https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01640405	A1, E2
58	NCT01240590	A Phase I/II Trial of Crolibulin (EPC2407) Plus Cisplatin in Adults With Solid Tumors With a Focus on Anaplastic Thyroid Cancer (ATC) https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01240590	E2
59	NCT01166126	Temsirolimus/AZD 6244 for Treatment-naive With BRAF Mutant Unresectable Stage IV https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01166126	E2
60	NCT02506153	High-Dose Recombinant Interferon Alfa-2B, Ipilimumab, or Pembrolizumab in Treating Patients With Stage III-IV High Risk Melanoma That Has Been Removed by Surgery https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02506153	A1, E2
61	NCT01596140	Vemurafenib in Combination With Everolimus or Temsirolimus With Advanced Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01596140	A1
62	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 https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02224781	A1, E2
63	NCT02306850	Neoadjuvant Pembrolizumab for Unresectable Stage III and Unresectable Stage IV Melanoma https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02306850	A1, E2
64	NCT01280643	Combination Chemotherapy and Cetuximab or Bevacizumab in Treating Patients With Metastatic Colorectal Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01280643	A1, E2
65	NCT01940809	Ipilimumab With or Without Dabrafenib, Trametinib, and/or Nivolumab in Treating Patients With Melanoma That Is Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01940809	A1, E2
66	NCT02143050	Study of Dabrafenib, Trametinib and Metformin for Melanoma Patients https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02143050	A1, E2
67	NCT00836810	Timed Release Tablet Prednisone in Polymyalgia Rheumatica https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00836810	A1, E2
68	NCT01638676	A Phase I/II Trial of Vemurafenib and Metformin to Melanoma Patients	A1, E2

Nummer	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01638676	
69	NCT02700763	[18F]Dabrafenib Molecular Imaging in Melanoma Brain Metastasis https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02700763	A1, E2
70	NCT01502410	Sorafenib Tosylate in Treating Younger Patients With Relapsed or Refractory Rhabdomyosarcoma, Wilms Tumor, Liver Cancer, or Thyroid Cancer https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01502410	E1, E2
71	NCT00474929	Sorafenib and Everolimus in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma or Multiple Myeloma https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00474929	E2
72	NCT01588678	A Open-Label, Multiple Ascending Dose Study of DS-3078a, an Oral TORC1/2 Kinase Inhibitor, in Subjects With Advanced Solid Tumors or Lymphomas https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01588678	A1, E2
73	NCT02455245	A Study Comparing Two Carboplatin Containing Regimens for Children and Young Adults With Previously Untreated Low Grade Glioma https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02455245	A1, E1, E2
74	NCT00541840	Phase I-II Trial of Sorafenib in Combination With Ifosfamide in Soft Tissue Sarcoma https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00541840	A1, E2
75	NCT00837148	Sorafenib and Dacarbazine in Soft Tissue Sarcoma https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00837148	E2
76	NCT01700582	French National Observatory of the Patients With Non-small Cell Lung (NSCLC) and Molecular Testings https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01700582	A1, E2
77	NCT03049618	Recombinant EphB4-HSA Fusion Protein and Pembrolizumab, MK-3475 https://clinicaltrials.gov/show/NCT03049618	A1
78	NCT03004625	Daclatasvir, Asunaprevir Plus Ribavirin for HCV Genotype 1b Without NS5A RAV https://clinicaltrials.gov/show/NCT03004625	A1, E2

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 4-77 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 4-77 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-77 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

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

Nicht zutreffend.

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 4-78 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BRF113928

Studie: BRF113928

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
The GlaxoSmithKline group of companies. Clinical Study Report. 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. Effective Date: 31-AUG-2016.	(9)
Novartis Pharma GmbH. First Interpretable Results (FIR). Primary analysis for Combination 1st Line Patients plus Updated Efficacy results for Combination 2nd Line Patients. Release date: 6-Dec-2016	(8)
Planchard et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. Lancet. 2016	(11)
Novartis Pharma GmbH. 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. Zusatzanalysen. 2017.	(10)

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 handelt sich um eine nicht-vergleichende, nicht-randomisierte Phase II-Studie.

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:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Nicht zutreffend.

Kohorte A: erster Patient am 05.08.2011, letzter Patient am 28.02.2014 eingeschlossen.
Kohorte B: erster Patient am 16.12.2013, letzter Patient am 24.01.2015 eingeschlossen.
Kohorte C: erster Patient am 07.04.2015 eingeschlossen, Rekrutierung noch laufend zum Datenschnitt am 07.10.2015.

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:

Nicht zutreffend.

Prognostisch relevante Kriterien, wie Alter, Vorbehandlung, ECOG PS wurden in Subgruppen-Analysen berücksichtigt. Es erfolgte jedoch kein Vergleich zwischen den Kohorten.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht-vergleichende, nicht-randomisierte Studie, die drei Patientenkohorten untersucht. Eine Verblindung des Patienten wurde daher nicht durchgeführt und ist auch nicht sinnvoll in diesem Studiendesign.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine nicht-vergleichende, nicht-randomisierte Studie, die drei Patientenkohorten untersucht. Eine Verblindung des Prüfarztes wurde nicht durchgeführt und ist auch nicht sinnvoll in diesem Studiendesign.

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:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung für den Endpunkt Gesamtüberleben ist nicht durchführbar.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Nicht zutreffend.
In einem nicht-randomisierten Studiendesign ist diese Fragestellung nicht relevant.

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:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: progressionsfreies Überleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In einem nicht-vergleichenden, offenen Studiendesign ist eine Verblindung des Endpunkt-Erhebers nicht möglich. Die Endpunkt-Erhebung erfolgte primär durch die Prüfarzte gemäß den RECIST 1.1 Kriterien. Zusätzlich erfolgte eine Validierung durch ein unabhängiges Expertenkomitee.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Nicht zutreffend.

In einem nicht-randomisierten Studiendesign ist diese Fragestellung nicht relevant.

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:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Tumoransprechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In einem nicht-vergleichenden, offenen Studiendesign ist eine Verblindung des Endpunkt-Erhebers nicht möglich. Die Endpunkt-Erhebung erfolgte primär durch die Prüfarzte gemäß den RECIST 1.1 Kriterien. Zusätzlich erfolgte eine Validierung durch ein unabhängiges Expertenkomitee.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

In einem nicht-randomisierten Studiendesign ist diese Fragestellung nicht relevant.

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:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Verträglichkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In einem nicht-vergleichenden, offenen Studiendesign ist eine Verblindung des Endpunkt-Erhebers nicht möglich.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Nicht zutreffend.

In einem nicht-randomisierten Studiendesign ist diese Fragestellung nicht relevant.

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:

Tabelle 4-79 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Cardarella et al. 2013

Studie: Cardarella et al. 2013

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Cardarella et al. Clinical, Pathologic, and Biologic Features Associated with BRAF Mutations in Non–Small Cell Lung Cancer. Clin Cancer Res, 2013.	(13)

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 handelt sich um eine retrospektive Daten-Analyse von Patienten mit NSCLC, bei denen eine BRAF-Testung durchgeführt wurde. Die Patienten wurden gemäß dem Testergebnis in drei Gruppen eingeteilt (BRAF-V600E-positiv, BRAF-nicht-V600E-positiv und Wildtyp). Zusätzlich wurde eine Subgruppe von Patienten mit BRAF-V600E-postivem, fortgeschrittenem NSCLC und platinbasierter Chemotherapie hinsichtlich des Tumoransprechens, progressionsfreien Überlebens und Gesamtüberlebens analysisiert. Die Ergebnisse dieser Subgruppe gingen in den historischen Vergleich gegenüber der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie ein.

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:

Nicht zutreffend.

Es handelt sich um eine retrospektive Studie, in der die untersuchten Patienten nach

BRAF-Testung anhand ihres Mutationsstatus auf Patientencharakteristika und hinsichtlich ihres Behandlungsergebnisses untersucht wurden.

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Nicht zutreffend.

Die Patientengruppen wurden hinsichtlich ihrer prognostischen Kriterien (z.B. Alter, Geschlecht, Rauchen, Histologie und Stadium) verglichen.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine interventionelle Studie, sondern um eine retrospektive Daten-Analyse.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine interventionelle Studie, sondern um eine retrospektive Daten-Analyse.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung für den Endpunkt Gesamtüberleben ist nicht durchführbar.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Nicht zutreffend.

In diesem retrospektiven Studiendesign ist diese Fragestellung nicht relevant.Die Patienten wurden gemäß der tatsächlich erhaltenen Therapie ausgewertet.

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:

Endpunkt: progressionsfreies Überleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Angaben zur Progression wurden retrospektiv erhoben, jedoch wurden die radiologischen Untersuchungsergebnisse gemäß der RECIST 1.1 Kriterien von einem erfahrenen Radiologen überprüft.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Nicht zutreffend.

In diesem retrospektiven Studiendesign ist diese Fragestellung nicht relevant. Die Patienten wurden gemäß der tatsächlich erhaltenen Therapie ausgewertet.

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:

Endpunkt: Tumoransprechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Angaben zum Tumoransprechen wurden retrospektiv erhoben, jedoch wurden die radiologischen Untersuchungsergebnisse gemäß der RECIST 1.1 Kriterien von einem erfahrenen Radiologen überprüft.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Nicht zutreffend.

In diesem retrospektiven Studiendesign ist diese Fragestellung nicht relevant. Die Patienten wurden gemäß der tatsächlich erhaltenen Therapie ausgewertet.

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:

Tabelle 4-80 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Ding et al. 2017

Studie: Ding et al. 2017

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Ding X, Zhang Z, Jiang T, Li X, Zhao C, Su B, et al. Clinicopathologic characteristics and outcomes of Chinese patients with non-small-cell lung cancer and BRAF mutation. Cancer Med. 2017.	(14)

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 handelt sich um eine retrospektive Daten-Analyse von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und platinbasierter Erstlinientherapie, bei denen eine u.a. BRAF-Testung durchgeführt wurde. Die Patienten wurden gemäß dem Testergebnis in drei Gruppen eingeteilt (BRAF-EGFR-, KRAS-positiv). Es wurden die Endpunkte Tumoransprechen, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben analysisiert. Zusätzlich wurde das progressionsfreie Überleben für die Subgruppe von Patienten mit BRAF-V600E-postivem, fortgeschrittenem NSCLC und platinbasierter Chemotherapie dargestellt. Die Ergebnisse gingen in den historischen Vergleich gegenüber der Dabrafenib-Trametinib-Kombinationstherapie ein.

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:

Nicht zutreffend.

Es handelt sich um eine retrospektive Studie, in der die untersuchten Patienten nach BRAF-Testung anhand ihres Mutationsstatus auf Patientencharakteristika und hinsichtlich ihres Behandlungsergebnisses untersucht wurden.

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:

Nicht zutreffend.

Die Patientengruppen wurden hinsichtlich ihrer prognostischen Kriterien (z.B. Alter, Geschlecht, Rauchen, Histologie und Stadium) verglichen.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine interventionelle Studie, sondern um eine retrospektive Daten-Analyse.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine interventionelle Studie, sondern um eine retrospektive Daten-Analyse.

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:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung für den Endpunkt Gesamtüberleben ist nicht durchführbar.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Nicht zutreffend.

In diesem retrospektiven Studiendesign ist diese Fragestellung nicht relevant.

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:

Endpunkt: progressionsfreies Überleben

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Angaben zur Progression wurden retrospektiv erhoben, jedoch wurden die radiologischen Untersuchungsergebnisse gemäß der RECIST 1.1 Kriterien ausgewertet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Nicht zutreffend.

In diesem retrospektiven Studiendesign ist diese Fragestellung nicht relevant.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

8. 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:

Endpunkt: Tumoransprechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Angaben zum Tumoransprechen wurden retrospektiv erhoben, jedoch wurden die radiologischen Untersuchungsergebnisse gemäß der RECIST 1.1 Kriterien ausgewertet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Nicht zutreffend.

In diesem retrospektiven Studiendesign ist diese Fragestellung nicht relevant.

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:

Tabelle 4-81 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie des NGM Köln

Studie: NGM Köln

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Netzwerk Genomische Medizin (NGM) Köln. Auswertung einer Register-Analyse von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600E-Mutation. April 2017	(12)

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 handelt sich um eine retrospektive Daten-Analyse von Patienten mit NSCLC, bei denen eine BRAF-Testung durchgeführt wurde. Die Patienten wurden hinsichtlich der erhaltenen Therapie auf Tumoransprechen, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben analysiert. Die relevanten Informationen wurden den Patientenakten entnommen.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Nicht zutreffend.

Die Patientendaten wurden retrospektiv gesammelt und ausgewertet. Die Gruppenbildung erfolgte anhand der erhaltenen Therapien.

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Nicht zutreffend.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine interventionelle Studie, sondern um eine retrospektive Daten-Analyse.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich nicht um eine interventionelle Studie, sondern um eine retrospektive Daten-Analyse.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung für den Endpunkt Gesamtüberleben ist nicht durchführbar.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Nicht zutreffend.

In diesem retrospektiven Studiendesign ist diese Fragestellung nicht relevant. Die Patienten wurden gemäß der tatsächlich erhaltenen Therapie ausgewertet.

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:

Endpunkt: progressionsfreies Überleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Angaben zur Progression enstammen aus Patientenakten und wurden retrospektiv erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Nicht zutreffend.

In diesem retrospektiven Studiendesign ist diese Fragestellung nicht relevant. Die Patienten wurden gemäß der tatsächlich erhaltenen Therapie ausgewertet.

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:

Endpunkt: Tumoransprechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Angaben zum Tumoransprechen enstammen aus Patientenakten und wurden retrospektiv erhoben.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Nicht zutreffend.

In diesem retrospektiven Studiendesign ist diese Fragestellung nicht relevant. Die Patienten wurden gemäß der tatsächlich erhaltenen Therapie ausgewertet.

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:

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: